

I
Aus der
Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Abteilung für Pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie

Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Christoph Klein

Die Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen- Nebennierenrinden-Achse bei Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHS)

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Nevena Vuksanovic
aus Podgorica, Montenegro
2013

II

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Herr Priv. Doz. Dr.med. habil. Karl Heinz Brisch

**Mitberichterstater: Prof.Dr. Gerd Schulte-Körne
Prof.Dr. Norbert Müller
Priv.Doiz.Dr. Heike Künzel**

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:**

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18.04.2013

Inhalt

1	Einleitung	6
2	Stand der Forschung	7
2.1	Prävalenz und klinisches Feld.....	7
2.2	Diagnostik und Komorbiditäten	8
2.3	Ätiopathogenese von ADHS.....	9
2.3.1	Genetik oder Umwelt ?	9
2.3.2	Genetische Prädispositionen.....	11
2.3.3	Gen-Umwelt-Interaktion.....	12
2.3.4	Bindung und ADHS.....	14
2.3.5	Prä- und perinatale biologische Risikofaktoren.....	17
2.3.6	Trauma und psychosoziale Risikofaktoren bei ADHS	18
2.3.7	Aktivität der HPA-Achse	21
2.3.7.1	Tierexperimentelle Befunde	22
2.3.7.2	Traumatische Erfahrungen und die Stressreaktionsbereitschaft beim Menschen.....	23
2.3.7.3	Bedeutung von psychosozialen Faktoren für die Aktivität der HPA-Achse beim Menschen.....	27
2.3.7.4	Stressregulation und Bindung	27
2.3.8	HPA-Achse bei ADHS Kindern.....	29
2.4	Multifaktorielles Modell – Indizien für Prävention und Therapie	32
3	Zielsetzung der Studie	34
4	Hypothesen und Fragestellungen	34
5	Methoden	37
5.1	Variablen und Untersuchungsmethoden.....	37
5.2	Beschreibung der Instrumente zur Datenerhebung und -auswertung	46
5.2.1	Untersuchung der HPA-Achse	46
5.2.2	Geschichtenergänzungsverfahren (GEV-B)	47
5.2.3	Adult Attachment Projective Test (AAP)	48
5.2.4	K-ABC (Kaufman-Assessment Battery for Children)	48
5.2.5	Columbia Mental Maturity Scale (CMMS).....	49
5.2.6	Fragebögen.....	49
5.3	Beschreibung der Stichprobe	51
5.4	Rekrutierung der Patienten	52
5.5	Untersuchungsablauf.....	53
5.6	Statistische Auswertung	55

6	Ergebnisse	56
6.1	Soziodemographische Daten	56
6.2	Absolute Cortisolwerte im Gruppenvergleich.....	61
6.2.1	Kovariablen	61
6.2.2	Basale Cortisolwerte im Gruppenvergleich	64
6.2.3	Morgendliche Cortisolwerte (9 Uhr) im Gruppenvergleich.....	66
6.2.4	Cortisolwerte um 12:30.....	69
6.3	Reagibilität der HPA-Achse im Gruppenvergleich	70
6.3.1	Morgendlicher Cortisolabfall	70
6.3.2	Emotionaler / bindungsspezifischer Stressor	72
6.3.3	Kognitiver Stressor	75
6.3.4	Kovariablen für Stressreaktionsparameter	78
6.4	Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen und PTBS-Symptomatik des Kindes mit der Aktivität der HPA-Achse	80
6.4.1	Traumatische Erlebnisse und PTBS-Symptomatik im Gruppenvergleich	80
6.4.2	Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen bzw. PTBS-Symptomatik und absoluten Cortisolwerten.....	91
6.4.3	Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen und PTBS-Symptomatik mit der Reagibilität der HPA-Achse	93
6.5	Korrelation der Bindungsqualität des Kindes und der Bindungsrepräsentation der Mutter zur Funktion der HPA-Achse	96
6.5.1	Basale Cortisolwerte	96
6.5.2	Reagibilität der HPA-Achse	99
6.6	Zusammenhang zwischen externalisierendem Verhalten und Funktion der HPA-Achse	101
6.6.1	Absolute Cortisolwerte	101
6.6.2	Reagibilität der HPA-Achse	103
6.7	Zusammenhang von perinatalen Risikofaktoren und weiteren Entwicklungsfaktoren im Kleinkindesalter zu basalen Cortisolwerten	105
6.8	Lineare Regressionsmodelle für einzelne Cortisolwerte bzw. Stressreaktionsparameter	106
7	Diskussion	113
7.1	Basale Aktivität der HPA-Achse im Gruppenvergleich	113
7.2	Reagibilität der HPA-Achse im Gruppenvergleich	118
7.3	Trauma und die Funktion der Stressachse	122
7.4	Funktion der HPA-Achse und Eltern-Kind Bindung	127
7.5	Weitere psychosoziale, perinatale und frühe Entwicklungsfaktoren	129
7.6	Einschränkungen der Studie	131

8	Zusammenfassung und Ausblick.....	133
9	Literaturverzeichnis	136
10	Verzeichnis der Abkürzungen	145
11	Danksagungen.....	146
12	Lebenslauf	147

1 Einleitung

In den letzten zwei Jahrzehnten ist im kinderpsychiatrischen Bereich ein deutlicher Wandel zu beobachten. International wird eine stete Zunahme von Entwicklungs- und Verhaltensstörungen sowie von psychosozialen Integrations- und Regulationsstörungen verzeichnet. Ein Thema, das Medizin, Psychologie und Pädagogik derzeit wie kaum ein anderes beschäftigt, ist die Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung (ADHS). Neben den oppositionellen Verhaltensstörungen stellt ADHS in Deutschland den häufigsten Anlass für die Vorstellung eines Kindes bei Psychotherapeuten, in Erziehungsberatungsstellen, schulpsychologischen Diensten und in kinderpsychiatrischen Einrichtungen dar (Döpfner et al., 2002). Weltweit sind nicht nur Millionen von Kindern betroffen, sondern auch ihre Familien und ihr soziales Umfeld, was sich unter anderem in den Kosten für die gesundheitliche Versorgung dieser Patienten widerspiegelt. Nur im Zeitraum zwischen 2002 und 2006 verdoppelten sich die direkten Therapiekosten für ADHS in Deutschland und waren um das zweifache höher als die direkten Therapiekosten für Asthma oder Epilepsie im Kindesalter (Wehmeier, 2009), was auf die gesamtgesellschaftliche Relevanz des Störungsbildes hinweist.

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bezeichnet ein klinisches Störungsbild, welches primär durch erhebliche Beeinträchtigungen der Konzentration und der Daueraufmerksamkeit, Störungen der Impulskontrolle, sowie durch eine Störung der motorischen Hyperaktivität oder durch innere Unruhe gekennzeichnet ist (Barkley, 1998). Aufgrund neuerer Forschungsergebnisse geht man heute davon aus, dass ADHS eine multifaktorielle, durch komplexe Gen-Umwelt-Interaktionen bedingte Störung darstellt, bei der pathophysiologisch eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme und neuronaler Regelkreise entsteht. Die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse - im Folgenden nach der angloamerikanischen Terminologie als „HPA-Achse“ abgekürzt - dürfte in diesem multifaktoriellen Model als neuroendokrines Bindeglied von Bedeutung sein.

Die vorgelegte Arbeit soll die Aktivität der HPA-Achse bei Jungen mit ADHS untersuchen und mögliche Dysfunktionen bzw. Besonderheiten entdecken. Des weiteren wird der Zusammenhang zu traumatischen Erlebnissen, psychosozialen Risikofaktoren und Bindungsqualität der Kinder überprüft und die Ergebnisse mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Dieses Promotionsvorhaben soll zum Verständnis der Ätiopathogenese und zur Entwicklung präventivmedizinischer und individuell angepasster Therapiekonzepte für ADHS im Kindesalter beitragen.

2 Stand der Forschung

2.1 Prävalenz und klinisches Feld

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bezeichnet ein klinisches Störungsbild, welches primär durch erhebliche Beeinträchtigungen der Konzentration und Daueraufmerksamkeit, Störungen der Impulskontrolle sowie durch eine Störung der motorischen Hyperaktivität oder auch durch innere Unruhe gekennzeichnet ist (Barkley, 1998). Es gehört zu den Verhaltensstörungen mit Beginn im frühen Kindes- und Jugendalter, deren o.g. Kernsymptome zu klinisch bedeutsamen Beeinträchtigungen in sozialen, schulischen oder beruflichen Funktionsbereichen führen.

ADHS ist mit einer weltweiten Prävalenz von 5,3% eines der häufigsten chronisch verlaufenden Krankheitsbilder bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren (Polanczyk, 2007), wobei die Prävalenzraten in dieser Metaanalyse von Studie zu Studie stark variierten. Die Schwankungen lassen sich vor allem durch unterschiedliche diagnostische Kriterien, den Grad der psychosozialen Beeinträchtigung, der für die Diagnosestellung als notwendig erachtet wird, sowie durch unterschiedliche Informationsquellen bezüglich der Ausprägung der Symptomatik erklären. Nach aktuellsten Ergebnissen der von dem Robert-Koch-Institut durchgeführten KIGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) liegt an deutschen Grundschulen der Anteil der Schüler und Schülerinnen mit ADHS bei 4,8%. Weitere 4,9% der Kinder zeigen ADHS-Symptomatik und gelten als Verdachtsfälle, weil noch keine ADHS-Diagnose gestellt worden ist (Schlack et al., 2007; Görtz-Dorten&Döpfner, 2009). Bei Jungen wurde die Störung mit 7,7% signifikant häufiger diagnostiziert als bei Mädchen mit 1,8% (Schlack et al., 2007). Das Geschlechterverhältnis von Mädchen zu Jungen wird auch in anderen Feldstudien mit 1:4 angegeben (Ford, 2003), wobei in der o.g. Metaanalyse epidemiologische Studien höhere Prävalenzraten für Mädchen ergaben und in Folge dessen eine Annäherung des Geschlechterverhältnisses von 1:2,45 (Polanczyk, 2007). Einerseits lässt sich dies durch unterschiedliche Ausprägungen der Symptomatik erklären, andererseits durch die Tatsache, dass Mädchen seltener im sozialen Kontext auffällig und so mit ADHS diagnostiziert werden.

Besonders in den letzten Jahren wurde deutlich, dass von dieser Störung nicht nur Kinder und Jugendliche, sondern auch viele Erwachsene betroffen sind. Obwohl in Studien bei etwa 15-60% der betroffenen Kinder einzelne Symptome bis ins Erwachsenenalter persistieren (Retz-Junginger, 2008), findet ein deutlicher ‚Symptomwandel‘ statt. Die Hyperaktivität der Kinder ist bei Erwachsenen nicht mehr zu finden und zu Unaufmerksamkeit kommen zusätzlich Desorganisation, Stressintoleranz und emotionale Labilität (Faraone et al., 2006). Die durchschnittliche Prävalenz bei Erwachsenen beträgt in den USA ca. 2,5% (Simon et al., 2009), obwohl in Deutschland sogar 4,7% der über 18-jährigen Frauen und Männer klinisch relevante ADHS-Symptomatik angeben (de Zwaan et al., 2011).

2.2 Diagnostik und Komorbiditäten

Nach dem in Deutschland gültigen Klassifikationssystem ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision) sind Hyperkinetische Störungen (HKS) durch ein durchgehendes Muster von Unaufmerksamkeit, Überaktivität und Impulsivität gekennzeichnet, das in einem für den Entwicklungsstand des Patienten abnormen Ausmaß auftritt. Die Störung beginnt vor dem 6. Lebensjahr und sollte in mindestens zwei Lebensbereichen/Situationen (z.B. in der Schule, Familie, Freizeit oder Untersuchungssituation) über einen längeren Zeitraum als sechs Monate auftreten. Die klinische ADHS-Diagnostik beinhaltet die Untersuchung/Befragung der Eltern und des Kindes / Jugendlichen, Informationen vom Kindergarten / Schule, Verhaltensbeobachtung sowie testpsychologische Diagnostik. Die Ausschlusskriterien sind Intelligenzminderung (IQ unter 50), psychotische Störungen, tief greifende Entwicklungsstörungen sowie Angst- und affektive Störungen. Nach den Forschungskriterien des ICD-10 müssen mindestens sechs von neun Symptomen zur Unaufmerksamkeit, drei von fünf Symptomen zur Hyperaktivität und eins von vier Symptomen zur Impulsivität vorliegen.

Die hyperkinetischen Störungen werden nach den ICD-10 Kriterien in folgende Kategorien unterteilt:

1. „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (F90.0), wenn beide Leitsymptome klinisch auffällige Werte annehmen;
2. „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F90.1), wenn die Diagnosekriterien einer Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung sowie einer Sozialverhaltensstörung erfüllt sind; diese Patientengruppe scheint sich ätiologisch und prognostisch von der ADHS ohne Sozialverhaltensstörung zu unterscheiden;
3. „Sonstige nicht näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störung mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F98.8), eine Restkategorie, die meist bei einer Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität kodiert wird ;
4. „Andere hyperkinetische Störungen“ (F90.8 oder F.90.9)

Besonders in der internationalen Forschung wird parallel das Klassifikationssystem DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage, American Psychiatric Association, 2007) verwendet. Nach DSM-IV Kriterien werden drei Subtypen von ADHS unterschieden:

1. Gemischter Subtyp (ADHD/COM = Attention Deficit Hyperactivity Disorder/Combined Type).
2. Vorherrschend hyperaktiv-impulsiver Subtyp (ADHD/H-I = Attention Deficit Hyperactivity Disorder/ predominantly Hyperactive-Impulsive Type). Die Diagnose einer Sozialverhaltensstörung wird nach DSM-IV unabhängig vergeben.
3. Vorherrschend unaufmerksamer Subtyp (ADHD/I = Attention Deficit Hyperactivity Disorder/ predominately Inattentive Type)

Ein weiterer Unterschied in den Klassifikationen besteht darin, dass nach DSM-IV die Symptomatik zu einer wesentlichen psychosozialen oder emotionalen Einschränkung des Betroffenen und / oder seiner Umgebung führen muss, um die Diagnose zu stellen.

Die Häufigkeit der Störung ist nach ICD-10 etwas geringer, was sich dadurch erklären lässt, dass unter Berücksichtigung der ICD-10 Forschungskriterien die Diagnose nur nach Beobachtung jedem der drei Leitsymptome gestellt wird.

Erschwerend für die Diagnosestellung ist zum Einen die hohe Komorbiditätsrate, die laut der in den USA durchgeführten MTA Studie (Multimodal Treatment Study of Children with ADHD) bei Kindern bei ca. 70% liegt. In einer deutschen Stichprobe wies jedes 5. Kind zusätzlich drei oder mehr Störungen auf (Romanos, 2008). Zum Anderen können alle Leitsymptome des ADHS auch bei verschiedenen anderen psychiatrischen Störungen erscheinen. Die im Kindes- und Jugendalter am häufigsten auftretenden komorbide Störungen sind oppositionelle Störungen (bis 60%), affektive und Angststörungen (15-30%), Sozialverhaltensstörungen (10-15%), Tic-Störungen sowie Teilleistungsstörungen und Enuresis (jeweils 10-30%) (Taurines et al., 2010). Die Komorbiditäten scheinen ätiologisch und prognostisch eine wichtige Rolle zu spielen. So gewinnt die Idee der entwicklungsabhängigen Begleitstörungen, deren Ausprägungsgrad und Prävalenz sich mit dem Alter und Entwicklungsstand der Patienten ändern, an Relevanz. Der Begriff der ‚Prä-Komorbidität‘ wurde kürzlich eingeführt und bezeichnet eine Reihe von Störungen, wie z.B. Schlafstörungen, Enuresis, Erkrankungen aus dem atopischen Kreis, die überhäufig bei Kindern mit ADHS sogar vor dem Onset der ADHS-Symptomatik auftreten und in zukünftigen präventiven Konzepten stärker berücksichtigt werden sollen. Komorbide Störungen in jeder Altersgruppe führen zu zahlreichen, teilweise ernsthaften funktionellen Beeinträchtigungen und müssen sorgfältig diagnostiziert und mitbehandelt werden.

2.3 Ätiopathogenese von ADHS

Aufgrund neuerer Forschungsergebnisse geht man heute davon aus, dass ADHS eine multifaktorielle durch komplexe Gen x Umwelt Interaktionen bedingte Störung darstellt, bei der pathophysiologisch eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme und neuronaler Regelkreise entsteht. Im Folgenden werden neuere Befunde aus der Molekulargenetik, Neuropsychologie und Neuroendokrinologie dargestellt und die Ätiopathogenese anhand unterschiedlicher Forschungsansätze erörtert.

2.3.1 Genetik oder Umwelt ?

Seit Jahren berichten Forscher von erhöhter Prävalenz von Psychopathologien bei Eltern, deren Kinder mit ADHS diagnostiziert wurden (Ray et al., 2009; Graham-Bermann & Seng, 2005). 10% – 35% direkter Familienangehöriger dieser Eltern dürften auch ADHS-Symptome entwickeln, wobei das Risiko für Geschwister bei ca. 32% liegt (Martin et al. 2002; Biedermann et al., 1995). Wenn ein Elternteil ADHD hat, dann haben es die Kinder mit einer Wahrscheinlichkeit von 57% auch (Smalley et al., 2000;

Biedermann et al., 1995), wobei die mütterliche ADHD Diagnose ein wesentlich höheres Risiko als die väterliche darstellt (Goos, 2007). Diese Daten sprechen für eine sehr hohe transgenerationale Weitergabe, die aber nicht allein durch genetische, sondern auch durch die Umwelt und interaktionelle Einflussfaktoren bedingt sein könnte (Swanson, 2007; Barkley, 1998).

Zahlreiche Studien mit ADHS-Zwillingen zeigen interessante Ergebnisse über die Ätiologie des ADHS Syndroms auf. Die Übereinstimmung der diagnostizierten Störung bei monozygoten Zwillingen ist bis zu 2,5-fach höher im Vergleich zu dizygoten, sodass nach den Ergebnissen gepoolter Zwillingsstudien aus USA, europäischen Ländern und Australien die genetische Komponente mit 70-75% und die umweltbedingte mit 20-25% zur ADHS-Diagnose beitragen dürfte (Biederman & Faraone, 2005; Franke et al., 2009; Smith et al., 2009). Von den ADHS spezifischen Dimensionen zeigte jedoch nur die Aufmerksamkeitsstörung eine hohe Erblichkeit. Auf der Verhaltensebene konnten dagegen für die Symptomatik der Hyperaktivität keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Zwillingen gefunden werden (Willcutt, Pennington, & DeFries, 2000). Die Art der eingesetzten Messinstrumente (Skalen oder Fragebögen zum Problemverhalten statt Verhaltensbeurteilung einschliesslich positives Verhalten) sowie die am häufigsten verwendete Fremdbeurteilung durch Eltern statt durch Lehrer und Eltern führen zu einer Überschätzung der Erblichkeit in Zwillingsstudien (Freitag et al., 2010; Hartmann et al., 2007; Hay et al., 2007). Interessante Ergebnisse liefern in dem Zusammenhang auch retrospektive Studien mit Zwillingen im Erwachsenenalter, in denen die Erblichkeit nur mit 30-38% angegeben wird und für die Restvarianz individuelle Umweltfaktoren verantwortlich gemacht werden (Haberstick et al., 2008). Diese teilweise unterschiedlichen Ergebnisse verlangen weitere Erforschung, inwieweit gemeinsame oder individuelle Umweltfaktoren Einfluss auf die Entwicklung von ADHS nehmen. Da sich die Eltern in ihren Interaktionen mit jedem ihrer Kinder unterschiedlich verhalten und jedes Kind eine unterschiedliche und ganz spezifische Bindung zum jeweiligen Elternteil entwickeln kann, dürfte dies auch zu o.g. individuellen Unterschieden zwischen Geschwistern beitragen (Barkley, 1998; Mash & Barkley, 2000).

In Studien mit adoptierten Kindern versuchte man den Einfluss von Umweltfaktoren näher zu untersuchen (siehe Übersichtsarbeiten von Schmidt et al. 2003; Levy & Hay, 2001;). Bei einer Untersuchung von drei Gruppen von Kindern (adoptierte Kinder mit ADHS, Kinder mit ADHS, die mit ihren biologischen Eltern leben und einer Kontrollgruppe) wurde eine erhöhte ADHS-Prävalenz von 18% bei den ADHS-Kindern beobachtet, die bei ihren biologischen Eltern aufwuchsen vs. 6% für adoptierte Kinder und nur 3% für Kinder in der Kontrollgruppe (Sprich et al., 2000). Was man bei der Interpretation der Ergebnisse mit adoptierten Kindern nicht vergessen darf, ist der Einfluss der mütterlichen Affektlage und das Vorhandensein mütterlicher Psychopathologien in der Schwangerschaft (Talge et al., 2007; O'Donnell et al., 2009). Zudem spielen frühe Erfahrungen des Säuglings mit seiner biologischen Mutter für die Gehirnentwicklung eine wesentliche Rolle. Erst in den letzten Jahren wurde die enorme Bedeutung epigenetischer Programmierung schon während der Schwangerschaft entdeckt und diese wird sicherlich einen wesentlichen Beitrag zu einem besseren

Verständnis der Krankheitsentstehung leisten.

Wenn all diese Ergebnisse in Betracht gezogen werden, stellen Studien mit Zwillingen und adoptierten Kindern eine weitere Motivation dar, den Zusammenhang von Kontextfaktoren, wie etwa gestörte familiäre Verhältnisse, erlebte Traumata sowie Bindungserfahrungen, und Entwicklung der ADHS zu untersuchen.

2.3.2 Genetische Prädispositionen

Insgesamt wird davon ausgegangen, dass mehrere Gene an der Entstehung von ADHS mitwirken (Oligo-/Polygenie), das heißt mehrere Gene mit moderaten bis niedrigen Effektstärken können gemeinsam zum Phänotyp prädisponieren (Biederman & Faraone, 2005). Pathophysiologisch entsteht eine Dysregulation verschiedener Neurotransmittersysteme, sodass sich bisher über 200 Studien insbesondere auf die Kandidatengene konzentrierten, die die Neurotransmission modellieren (Lesch, 2008). Faraone & Khan (2006) sowie Kebir et al. (2009) konnten in ihren Reviews signifikante Assoziationen mit ADHS für die folgenden 7 Gene finden, die als wichtige Modulatoren der dopaminergen und serotonergen Signalwege wirken: der Dopaminrezeptor-4 (DRD4), Dopaminrezeptor-5 (DRD5), Dopamintransporter (DAT1), Dopamin-beta-Hydroxylase (DBH), Serotoninrezeptor-1b (HTR1B), Serotonintransporter (5-HTT) sowie das Synaptosomal-associated-Protein-25 (SNAP25). Die in Metaanalysen ermittelte Schätzung des relativen Erkrankungsrisikos war für diese Gene jeweils sehr niedrig, sodass man von additiven genetischen Effekten bei Entstehung von ADHS ausgeht (Elia & Devoto, 2007). Genetische Varianten, die das noradrenerge System oder die neuronale Plastizität modulieren, scheinen auch eine Rolle zu spielen, obwohl hier viele widersprüchliche Ergebnisse vorliegen: NET1/SLC6A2, ADRA2A, ADRA2C sowie CHRNA4, NMDA, BDNF, NGF, NTF3 (Banashewski et al., 2010).

Zwei sehr interessante Befunde stellen das Längenpolymorphismus repetitiver DNA im Exon 3 des DRD4 dar, der die Bindungseigenschaften des Dopaminrezeptors sowie des Serotonintransporters 5-HTT / SLC6A4 verändert, da mehrere Studien auch auf einen Zusammenhang dieser genetischen Varianten mit desorganisiertem und unsicherem Bindungsmuster hinweisen (siehe weiter unter Bindung).

Anhand der aktuellen Studienlage haben einzelne Polymorphismen offensichtlich begrenzten Einfluss auf neurophysiologische Abläufe und somit auf das Verhalten, es könnte aber durch das kombinierte Auftreten von einigen Risikoallelen und ihre durch Umweltfaktoren veränderte Expression auf der molekulargenetischen Ebene zur Entwicklung der Störung kommen (vgl. Renner et al., 2008). Der Ansatz der Gen×Gen-Interaktion und deren Auswirkungen auf neuropsychologische Parameter brachte schon einige relevante Befunde zum Vorschein, wie z.B. den Zusammenhang zwischen Impulsivität und kognitiven Funktionen und der Kombination von DAT1 und DRD4-Risikoallelen (Congdon et al., 2008, Mill et al., 2006). Bei gesunden siebenjährigen Kindern hängt die Interaktion des sieben-repeat 7R DRD4 Allels und des kurzen 5-HTT Allels mit ausgeprägtem externalisierendem sowie internalisierendem Verhalten zusammen (Schmidt et al., 2007).

Abgesehen von dem Kandidatengen-Ansatz wurden von einer neueren genetischen Untersuchungsmethode, dem Genomscan, wegweisende Ergebnisse erhofft. Bisher wurden sieben unabhängige genomweite Analysen bei Kindern mit ADHS durchgeführt (Zhou et al., 2008), mit dem Ziel chromosomale Regionen zu identifizieren, in denen mutmaßlich krankheitsrelevante Gene lokalisiert sind. Bei einem Genomscan wird hypothesenfrei nach Regionen und nicht nach einzelnen Kandidatengenen gesucht, die bei betroffenen Geschwistern häufiger übereinstimmen, als aufgrund zufälliger Vererbung zu erwarten wäre (Schimmelmann, 2006). Es wurden zwar einige übereinstimmende relevante Loci identifiziert, die Befunde sind allerdings relativ heterogen. In einer gepoolten Analyse der ersten beiden Genomscans einer jeweils amerikanischen und holländischen Gruppe wurde als einzig signifikante Region 5p13 gefunden (Ogdie et al., 2006), die später auch in einer deutschen Stichprobe bestätigt werden konnte (Friedel et al., 2007). Diese Region ist deshalb interessant, da hier das Gen für den Dopamintransporter (DAT1) lokalisiert ist. In einigen Studien konnten keine signifikant assoziierte Regionen loziert werden (z.B. Neale et al., 2008) und in der Genomscan Metaanalyse von Zhou et al. (2008) besaß nur eine Region auf Chromosom 16 signifikante Kopplung mit dem ADHS Phänotyp. Aufgrund der heterogenen, teilweise statistisch nicht signifikanten Befunde sind hier weitere Replikationsstudien mit größeren Stichproben notwendig, sowie die weitere Erforschung epigenetischer Programmierung.

2.3.3 Gen-Umwelt-Interaktion

In den letzten zwei Dekaden wurde ADHS als eine zum Großteil genetisch bedingte Störung angesehen. Die neuesten Untersuchungen konnten viele wichtige Umweltfaktoren identifizieren, die das Risiko für Entwicklung und Persistenz der Störung wesentlich erhöhen. Die Erforschung verschiedener Entstehungsmechanismen komplexer psychiatrischer Krankheitsbilder wie ADHS, die auf einem Zusammenspiel von verschiedenen genetischen und Umgebungsfaktoren beruhen, gewinnt schnell an Bedeutung.

Das Prinzip der Gen-Umwelt-Interaktion (GxU Interaktion) basiert auf der Annahme, dass sowohl das spezifische Gen als auch der Risikofaktor in einer vulnerablen Gruppe stärker mit der Störung, in diesem Fall ADHS, assoziiert werden als erwartet (Moffit et al., 2005). Bestimmte Gene scheinen eine gewisse differenzielle Anfälligkeit für den Einfluss besonders pränataler und früher Entwicklungsfaktoren durch epigenetische Prozesse zu haben. Sowohl ADHS als auch oppositionelle Störungen zeigen einen hohen Zusammenhang mit DAT1 Polymorphismus bei den Kindern, die einem Nikotin- und Alkoholkonsum der Mutter in der Schwangerschaft ausgesetzt wurden (Brookes et al., 2006; Neumann et al., 2007). Langley et al. (2008) konnten diese Ergebnisse in ihrer Studie nicht bestätigen, fanden aber eine Interaktion zwischen DRD5 und niedrigem Geburtsgewicht sowie mütterlichen Nikotinkonsum bei Kindern mit antisozialem Verhalten.

Die Interaktion des DRD4*7R Polymorphismus mit verschiedenen Umgebungsfaktoren wurde bisher von einigen Forschungsgruppen untersucht. In einer Studie konnte keine Gen-Umwelt Interaktion zwischen DRD4 und mütterlichem Nikotinkonsum in der Schwangerschaft gefunden werden (Altinok et

al., 2008), während in einer zweiten Studie mit Zwillingspaaren die Interaktion signifikant war (Neumann et al., 2007). Hoch interessant sind die Ergebnisse der prospektiven Mannheimer Risikokinder-Studie, in der bei Jungen eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorhandensein des DRD4-7R Risikoallels und multiplen Regulationsproblemen bestand. Männliche Träger dieses Allels wiesen eine mehr als doppelt so hohe Rate multipler Regulationsprobleme auf als die Träger anderer Allelen (Becker et al., 2007). Dieser Polymorphismus scheint bei uneinfühligem mütterlichen Verhalten auch für desorganisiertes Bindungsverhalten der Kinder zu prädisponieren (siehe unten, Lakatos et al., 2002). Positiver feinfühliger Erziehungsstil scheint bei zwei bis dreijährigen Kindern zu weniger externalisierendem Verhalten zu führen. Umgekehrt führt negativer, kontrollierender Stil zu ausgeprägt externalisierendem Verhalten, aber nur bei Trägern des DRD4-7R Allels (Propper et al., 2007). Wie in einer neuen Studie mit 157 Familien mit ein bis dreijährigen Kindern mit externalisierendem Verhalten gezeigt werden konnte, (Bakermans-Kranenburg et al., 2008a) profitierten erstaunlicherweise nur die Kinder mit dem 7R*DRD4-Polymorphismus von einer therapeutischen Intervention zur Förderung der mütterlichen Sensitivität und der positiven disziplinären Maßnahmen, was auf einer gewissen Reversibilität epigenetischer Prozesse basieren dürfte. Die HPA-Achse dürfte hier als Mediator für neurobiologische und letztlich Verhaltensveränderungen fungieren (Bakermans-Kranenburg et al., 2008b), was später im Detail beschrieben wird (siehe HPA-Achse).

Abgesehen von den Gen x Umwelt Interaktionsprozessen in der fetalen und frühen Entwicklungszeit hängen einige Umgebungsfaktoren bei genetischer Veranlagung auch später im Leben mit gewissen Verhaltensänderungen zusammen. Eine Forschungsgruppe konnte unter delinquenten Jugendlichen mit ADHS zeigen, dass nur die Träger eines bestimmten Polymorphismus des 5-HTT (kurzes Allel des Serotonintransporters) vulnerabel für disruptive Familiensituation in der Kindheit sind (Retz et al., 2007a). Die Ergebnisse konnten von Muller et al. (2008) bestätigt werden, das 5-HTT scheint als Vermittler für den Einfluss schwerwiegender Lebensereignisse bei ADHS zu fungieren. Jugendliche mit ADHS, die ein 6-r oder 10-r Allel des DAT1-Gens haben, zeigten signifikant mehr Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperaktivität, wenn sie in schwierigen psychosozialen Verhältnissen aufwuchsen (Laucht et al., 2007).

Die spannende Fragestellung, wie diese Umwelteinflüsse auf der molekulargenetischen Ebene mit dem Erbgut interagieren, wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht. Die ersten Hinweise geben uns zahlreiche Studien mit Tiermodellen, die beweisen konnten, dass postpartale mütterliche Fürsorge nicht nur das spätere Lernverhalten und Gedächtnis ihrer Jungen positiv beeinflusst (Fleming et al., 2007; Champagne et al., 2003), sondern auch zu spezifischen Veränderungen der Stressreaktionsbereitschaft (siehe unten HPA-Achse) und des dopaminergen Systems im Gehirn führt (Champagne et al. 2001; 2004). Diese Veränderungen finden auf der epigenetischen Ebene statt, wo nicht die Gene selbst, sondern die modifizierte Genexpression („Aktivierung“) zur Verhaltensänderung zu führen scheint. Frühe stressreiche Lebensereignisse (regelmäßige Trennung des Nachwuchses von der Mutter) führten bei Mäusen durch epigenetische Programmierung zu dauerhaft prolongierten und

erhöhten Stressreaktionen sowie zu Verhaltensstörungen des Nachwuchses im Erwachsenenalter. Sowohl die epigenetischen als auch die Verhaltensänderungen wurden über mehrere Generationen weitergegeben (Franklin et al., 2010). Die Genexpression wird in Tiermodellen direkt durch Methylierung bestimmter DNA-Promotorregionen in den ersten zwei Wochen postpartal modifiziert (Champagne et al., 2006; Umlauf et al., 2004). Beeindruckend ist aber die Tatsache, dass positive, entwicklungsfördernde Umgebungsfaktoren auch später die molekulargenetischen Veränderungen reversibel machen können (Weaver et al., 2004, 2005, 2006). Arai et al. (2009) zeigten, dass es bei den in einer optimalen Umgebung aufgewachsenen Mäusen zu intrazellulären Rezeptorveränderungen kommt, die zu besserem Lernverhalten und Gedächtnisfunktionen führen. Von diesem Einfluss profitiert aber auch ihr Nachwuchs, denn die gleiche molekulargenetische Modifikation wird sogar auf die nächste Generation übertragen.

Die ersten Versuche, die epigenetischen Prozesse bei Entstehung verschiedener Psychopathologien bei Menschen zu entdecken, wurden bereits gemacht (Meaney et al., 2010). Im letzten Jahr konnten Phillibert und seine Forschungsgruppe einen Zusammenhang zwischen Methylierungsgrad des 5-HTTLPR und Kindesmisshandlung zeigen (van IJzendoorn et al., 2010). Das Risiko, traumatische Erlebnisse nicht verarbeiten zu können, hing nicht nur mit genetischen Prädispositionen zusammen (kurzes Allel des 5-HTTLPR ss - Risikofaktor, lange ll - protektiv) sondern auch mit Methylierungsgrad dieser Promotorregion. Weitere epigenetische Studien durften die Lücke in unserem Verständnis der transgenerationellen Weitergabe bestimmter Verhaltensmuster schließen. Die Hypothese, dass die frühe Mutter-Kind Interaktion, Bindungsverhalten und traumatische Ereignisse einen ähnlichen Einfluss auf die neuroendokrinologische Prozesse im Zusammenhang mit genetischen Prädispositionen bei Menschen haben, ist naheliegend und wird hier klinisch untersucht.

2.3.4 Bindung und ADHS

Für die Persönlichkeits- und Selbstbildentwicklung eines Kindes ist die Beziehung zu seinen Bezugspersonen von entscheidender Bedeutung. Die Qualität dieser Beziehung hängt von den gelungenen frühen Interaktionen zwischen Eltern und Kind ab. Ein Säugling, der sich sicher und geborgen fühlt, kann etwa von der Mutter aus, dem „sicheren emotionalen Hafen“, die Umwelt neugierig erforschen (Bowlby, 1972). Feinfühliges Verhalten der Bindungsperson ist ein wichtiger Faktor, um die Ausbildung einer sicheren Bindung des Kindes zu seinem Elternteil zu fördern (Ainsworth et al. 1978; Pederson, Gleson, Moran & Bento 1998). Werden die Signale des Kindes häufig oder bevorzugt mit Zurückweisung und Ablehnung beantwortet, so entwickelt sich eher eine unsichere Bindungsqualität.

Feinfühlige Reaktionen der Eltern sind einerseits von ihren eigenen Bindungsrepräsentanzen abhängig (van IJzendoorn, 1995), andererseits für verschiedene umgebungsbedingte Störungen anfällig. Wenn die Mutter beziehungsweise der Vater ungelöste und unverarbeitete traumatische Erfahrungen haben, die sie in die Interaktion mit ihrem Kind einbringen, entwickeln Kinder in der frühen Kindheit eine

desorganisierte Bindungsbeziehung zu Mutter/Vater, die sich durch das rasch wechselnde, desorganisierte Annäherungs- und Vermeidungsverhalten der Kinder auszeichnet. Diese Eltern haben in der eigenen Kindheit Vernachlässigung, Missbrauch und Misshandlung erlebt, mussten Verluste wichtiger Bezugspersonen oder andere schwere Traumata erleiden (Madigan et al., 2006). Die desorganisierte Bindung stellt ein Vulnerabilitätsfaktor und die sichere Bindung ein Schutzfaktor für die emotionale und kognitive Entwicklung von Kindern dar (Grossmans et al., 2002; Brisch, 2003; Green&Goldwyn, 2002).

Eine Metaanalyse von 80 Studien mit 6282 Eltern-Kind-Dyaden ergab folgende Ergebnisse zum Bindungsverhalten der Kinder (van IJzendoorn, Schuengel, & Bakermans-Kranenburg, 1999):

In nichtklinischen Stichproben beträgt der Anteil an Kindern mit desorganisiertem Bindungsmuster 15%, mit sicherem 60%, mit unsicher-vermeidendem 15% und unsicher-ambivalentem 10%, wobei Eltern mit niedrigem sozioökonomischen Status je nach Messinstrument bis zu 32% desorganisiert gebundene Kinder haben. In klinischen Stichproben zeigen Kinder mit neurologischen Auffälligkeiten zu 35% desorganisierte Bindungsmuster und Kinder von alkohol- oder drogenabhängigen Müttern zu 43%. Den höchsten Anteil desorganisiert gebundener Kinder, nämlich 48% -77%, haben misshandelnde Eltern. Faktoren wie etwa Konstitution und Temperament sowie das Geschlecht ergeben keinen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung eines desorganisierten Bindungsmusters. Die Ergebnisse konnten auch später bestätigt werden (siehe Review von Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2007). Der stärkste Prädiktor für eine desorganisierte Bindung ist die Kindesmisshandlung (siehe auch Lyons-Ruth & Block, 1996). Der zweitstärkste Effekt auf die Entwicklung desorganisierter Bindung des Kindes besteht in erlebten Traumata der Eltern. Traumatisierungen und damit einhergehendes dissoziatives, ängstigendes Verhalten der Erziehungsperson beeinflussen die Entwicklung einer desorganisierten Bindung mehr als Scheidung der Eltern oder Depression (Jacobvitz, Leon&Hazen, 2006; Lyons-Ruth & Jacobvitz, 1999;).

Eine der ersten Studien, deren Ergebnisse auf eine Verbindung zwischen desorganisierten Bindungsmustern und externalisierenden sowie internalisierenden Verhaltensproblemen bei sieben bis neunjährigen hinweisen, wurde von Moss et al. (1996; vgl. auch 1998; 1999, 2006) durchgeführt. Es folgten andere Studien, in denen sich als Folge desorganisierter Bindung signifikant häufig dissoziative Symptome und externalisierende Verhaltensstörungen ergeben, zu denen auch ADHDS gehört (Green & Goldwyn, 2002; Lyons-Ruth, 1996; Moss et al., 2006). Die neueste Metaanalyse von Fearon und Kollegen (Fearon et al., 2010) zeigt eine moderate aber robuste Verbindung zwischen desorganisierter Bindung des Kindes und externalisierendem Verhalten, sowie einen etwas schwächeren aber signifikanten Zusammenhang zu unsicheren Bindungsmustern. Die längsschnittlichen Untersuchungen über die emotionale Entwicklung von Säuglingen und Vorschulkindern, die unter den Bedingungen schwerer früher Deprivation in rumänischen Heimen aufgewachsen waren und dann von englischen und kanadischen Familien adoptiert wurden, zeigen, dass diese Kinder teilweise auch Jahre später noch an den Symptomen von ausgeprägten reaktiven Bindungsstörungen mit zusätzlichen Störungen

in der Aufmerksamkeit und Überaktivität litten (Stevens et al., 2008; Rutter, et al. 1999; Rutter, et al. 2001). Je länger die Erfahrung der frühen Deprivation unter Heimbedingungen gewesen war, desto ausgeprägter und persistierender waren die Symptome des ADHS. Es bestand ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Ausprägung der ADHS-Störung und den Symptomen einer Bindungsstörung (O' Connor et al., 2000). Interessanterweise zeigten diese Kinder eine dysfunktionale HPA-Achse und erhöhte Stressreaktionen, worauf im Kapitel ‚HPA-Achse‘ eingegangen wird.

Clarke und Mitarbeiter fanden unter fünf bis zehnjährigen Jungen mit ADHS häufiger unsicher-ambivalente und desorganisierte Bindungen zu ihren Müttern als in einer Kontrollgruppe (Clarke et al., 2002). Der hyperaktiv/impulsive Subtyp des ADHS scheint eher mit unsicheren Bindungsverhalten zusammenzuhängen, wobei der elterliche kontrollierende Erziehungsstil als wichtiger Prädiktor (Finzi-Dottan et al., 2006). Wenn man die Entwicklung desorganisiert gebundener Säuglinge im Alter von 7 Jahren näher betrachtet, zeigen sie eine höhere Rate an Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen, durch Lehrer beurteilt, obwohl sie nicht häufiger die ADHS-Diagnose erhalten. Es gibt Hinweise, dass dies wiederum mit ungelösten Traumata der Mutter zusammenhängen könnte (Pinto et al., 2006). Die ersten Hinweise, dass auch die mütterliche Bindungsrepräsentanz eine wichtige Rolle spielt, liefern Kissgen und Mitarbeiter (Kissgen et al., 2009). Sie konnten zeigen, dass die Klassifikation „ungelöstes Trauma“ in der Untersuchung der mütterlichen Bindungsrepräsentanz sogar mit dem Schweregrad der Symptomatik bzw. klinischer Relevanz der ADHS Störung zusammenhängt.

Ergebnisse der genetischen Untersuchungen bestätigen den Zusammenhang zwischen unsicher-desorganisiertem Bindungsmuster des Kindes und ADHS. An einer nichtklinischen Stichprobe ergab sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen desorganisierter Bindung und der schon beschriebenen Auffälligkeit des D4-Dopamin-Rezeptors (Lakatos et al., 2003; Lakatos et al., 2000). Dabei wurde eine Interaktion zwischen dem Polymorphismus im Dopamin D4 Rezeptorgen DRD4 (exon III 48 basepair repeat polymorphism 7 repeat allele und – 521 C/T single nucleotide polymorphism (regulatorische Einheit des Rezeptors)) beobachtet, welche das Risiko für die Entwicklung einer desorganisierten Bindung um das 10-fache erhöht (Lakatos, Nemoda et al., 2002). In einer zweiten Studie mit derselben Stichprobe und dem family-based Design waren Kinder mit sicherem Bindungsmuster signifikant seltener Träger der beiden Polymorphismen als desorganisiert gebundene Kinder (Gervai et al., 2005). Der direkte Zusammenhang, wie in der ersten Studie beschrieben, konnte weder hier noch in einer Zwillingsstudie von van IJzendoorn & Bakermans-Kranenburg (2004) bestätigt werden.

Aufgrund der inkonsistenten Ergebnisse (für eine Übersicht siehe Bakermans-Kranenburg & van IJzendoorn, 2007) untersuchten einige Forschergruppen die Interaktion des DRD4 Polymorphismus mit Umgebungsfaktoren bei desorganisierten Kindern, im Sinne einer Gen x Umwelt Interaktion, wie von Rutter (2006) beschrieben. Die zentrale Fragestellung lautet hier, ob Kinder, die Träger des Dopaminrezeptorpolymorphismus sind, vulnerabler für ungelöste Traumata der Eltern und/oder wenig

fürsorgliches Verhalten der Eltern sind und ob sie dann auch häufiger desorganisierte Bindungsmuster entwickeln. Van IJzendoorn & Bakermans-Kranenburg (2006) zeigen, dass Kinder mit 7R*DRD4 ein 18,8-fach erhöhtes Risiko haben, desorganisierte Bindung zu ihren Müttern zu entwickeln, wenn diese ungelöste traumatische Ereignisse in der Vergangenheit hatten, als Kinder ohne diesen Polymorphismus und ohne Risikofaktoren mütterlicherseits. In einer zweiten unabhängigen Zwillingsstudie hängt das wenig feinfühlige Verhalten der Mutter nur bei Trägern des 7R*DRD4 mit den externalisierenden Verhaltensstörungen, sowie mit oppositionellem und aggressivem Verhalten der Kinder zusammen (Bakermans-Kranenburg et al., 2008a). Erstaunlicherweise profitieren nur die Kinder mit dem 7R*DRD4-Polymorphismus von einer therapeutischen Intervention zur Förderung der mütterlichen Sensitivität und der positiven disziplinären Maßnahmen (Bakermans-Kranenburg et al., 2008a+b). Sogar auf der neuroendokrinen Ebene spiegeln sich diese Effekte wieder, sodass bei diesen Kindern Veränderungen in der Stressreaktionsbereitschaft und den basalen Cortisolwerten festgestellt werden können (siehe unten HPA-Achse).

Es ist aufgrund der gefundenen Zusammenhänge naheliegend, dass ein ungelöstes Trauma der Mutter oder des Vaters zu entsprechenden Störungen in der ganz frühen Interaktion mit dem Säugling führt und dass diese Interaktionsstörung bei Säuglingen mit entsprechenden genetischen Veränderungen im Dopamin- und/oder Serotonin-Regulationssystem, die hierfür besonders empfänglich sind, zur Ausbildung eines desorganisierten Bindungsmusters sowie einer möglichen Dysfunktion der HPA-Achse beiträgt. In einem multifaktoriellen Kontext dürften diese im Zusammenspiel mit weiteren psychosozialen Faktoren oder traumatischen Lebensereignissen des Kindes zur Entstehung von ADHS beitragen.

2.3.5 Prä- und perinatale biologische Risikofaktoren

In der pränatalen Zeit unterliegt die Gehirnentwicklung des Kindes dem Einfluss vieler biologischer und psychosozialer Umgebungsfaktoren, die mit dem gesundheitlichen Zustand der Mutter zusammenhängen. Bisher wurden einige prä- und perinatale Risikofaktoren für ADHS identifiziert und bei manchen die Interaktion mit genetischen Prädispositionen aufgezeigt.

In einigen Studien wurde mütterlicher Nikotinkonsum in der Schwangerschaft bei Kindern mit ADHS häufiger angegeben oder korrelierte mit der Ausprägung der einzelnen Leitsymptomen (Linnet et al., 2005; Schmitz et al., 2006; Langley et al., 2007; Rodriguez et al., 2009). In einer aktuellen Studie mit Geschwisterkindern ergab sich allerdings nur ein schwacher Zusammenhang, weil durch das Studiendesign der Effekt von vielen gemeinsamen Umgebungsfaktoren sowie ein Teil der genetischen Faktoren entfiel (Obel et al., 2011). Es könnte auch sein, dass pränataler Nikotinkonsum nur bei Trägern bestimmter genetischer Prädispositionen einen Risikofaktor darstellt (siehe Gen x Umwelt Interaktion). Aufgrund der negativen und teilweise inkonsistenten Ergebnisse ist es noch unklar, ob mütterlicher Alkohol- und Medikamentenkonsum zu wichtigen pränatalen Faktoren für die Entwicklung von ADHS gehören (Rodriguez et al., 2009; Freitag et al., 2010). Es gibt auch Hinweise dafür, dass sich die perinatalen Risikofaktoren für die zwei Leitsymptome bzw. Komorbiditäten unterscheiden. So könnten

eher die psychosozialen, familiären Faktoren für eine Aufmerksamkeitsstörung prädisponieren (siehe unten) und neonatale Komplikationen sowie Nikotinkonsum für Hyperaktivität/Impulsivität bzw. für externalisierendes Verhalten (Freitag et al., 2010; Amor et al., 2004). Einige Risikofaktoren konnten in einer großen epidemiologischen Studie aus Norwegen sogar bei erwachsenen ADHS-Patienten entdeckt werden, denn sie hatten häufiger niedrigere APGAR-Werte als Babys, ein niedrigeres Geburtsgewicht und waren häufiger zu früh geboren (Halmoy et al., 2011).

Unser Verständnis der Wirkmechanismen dieser Faktoren auf die fötale und kleinkindliche Gehirnentwicklung ist limitiert, aber die Rolle des neuroendokrinen Systems sowie der Plazentaeigenschaften als Mediatoren dieser Gen x Umwelt Interaktion kommt immer mehr zum Vorschein und wird intensiv erforscht.

2.3.6 Trauma und psychosoziale Risikofaktoren bei ADHS

Die mütterliche Affektlage, das womögliche Vorhandensein von mütterlicher Psychopathologie oder traumatischer Erlebnisse in der Schwangerschaft wirken sich auch auf die pränatale Entwicklung aus und zeigen einen Zusammenhang mit der späteren psychosozialen Entwicklung des Kindes. Mütter von ADHS-Kindern gaben retrospektiv mehr Stresserfahrungen und Ängste in der Schwangerschaft an als Mütter in der Kontrollgruppe (Rodriquez & Bohlin, 2005; Linnert et al., 2003). Glover & O'Connor et al. (2002) zeigten sogar in ihrer Längsschnittstudie eine hoch signifikante Korrelation zwischen mütterlicher pränataler Ängstlichkeit im letzten Trimenon der Schwangerschaft und Störungen der Unaufmerksamkeit/Hyperaktivität der Kinder im Alter von 4 Jahren (vgl. auch Brisch et al., 2002).

Die frühe postnatale Zeit ist für die Entwicklung des Kindes von besonderer Bedeutung, da das Gehirn noch eine enorme Plastizität besitzt. In einer großen Studie, in der insgesamt 9529 Mutter-Kind-Dyaden untersucht wurden (Lesesne, Visser, & White, 2003), konnte man einen Zusammenhang zwischen Depression, Ängstlichkeit sowie emotionalen Problemen der Mütter (die sehr oft mit ungelösten traumatischen Erfahrungen zusammenhingen) und ADHS-Symptomatik bei ihren Kindern mit einem Odds Ratio von 4.2 feststellen. In mindestens drei prospektiven Studien (Esser et al., 2007; Carlson, Jacobvitz, & Sroufe, 1995; Lorber&Egeland, 2009) wurden Prädiktoren aus der Säuglingszeit untersucht, die zur Entwicklung von ADHS im Vorschulalter beitragen könnten. Mütterliche Qualität der Fürsorge sagte die Entwicklung von Hyperaktivität bzw. externalisierendem Verhalten besser voraus, als biologische Risikofaktoren (vgl. auch Ray et al., 2009). In der deutschen Stichprobe erwiesen sich die Herkunft der Mutter aus zerrütteten Verhältnissen, frühe Kontaktstörungen der Kinder sowie die Vernachlässigung der Säuglinge durch die Mutter als Prädiktoren für spätere hyperkinetische Störungen (Esser et al., 2007). Frühe interaktionelle Störungen in der Mutter-Säuglings-Beziehung und insbesondere Deprivationserfahrungen mit frühen Trennungserlebnissen haben Einfluss auf die Reifung bestimmter Hirnregionen im Bereich der dopaminergen Strukturen und Regulationskreisläufe sowie der HPA-Achse, was nicht nur zu den drei Kernsymptomen der ADHS Störung beitragen könnte, sondern auch zur emotionalen Dysfunktion, insbesondere die Unfähigkeit eigene Emotionen zu regulieren. Die emotionale Problematik bei ADHS-Kindern und noch intensiver bei Erwachsenen mit

ADHS ist ein wichtiges Thema, das in therapeutischen Prozessen immer mehr Raum einnimmt (vgl. Albert et al., 2008). Einer der robustesten Prädiktoren für die Entwicklung von ADHS ist die mütterliche Psychopathologie, besonders eine mütterliche ADHS-Symptomatik, was nicht nur genetisch sondern auch im Beziehungskontext betrachtet werden muss.

An dieser Stelle möchte ich auch auf die Bedeutung von hohen sozialen Risiken und Belastungen wie Armut, niedriger Ausbildungsstand oder schlechte Wohnbedingungen hinweisen. Niedriger sozioökonomischer Status ist in Familien mit ADHS-Kindern sehr häufig festzustellen (Freitag et al., 2010; Langley et al., 2007). Diese Eltern fallen häufig durch ein feindliches und hilfloses elterliches Verhalten gegenüber ihren Kindern auf und haben ebenfalls häufiger Kinder mit einem unsicher-desorganisierten Bindungsmuster. In Familien mit ADHS-Kindern herrschen eher weniger integrierte, instabile familiäre Verhältnisse im Vergleich zu Kontrollfamilien (Counts et al., 2005; Modesto et al., 2008, Deault, 2010). Die Tatsache, dass alleine die ADHS-Symptomatik des Kindes mit vielen Begleitstörungen eine enorme Belastung für die ganze Familie darstellt, darf auch nicht vergessen werden. Interessanterweise korrelierten Paarkonflikte bzw. Eheprobleme in mehreren Studien signifikant mit Unaufmerksamkeits- und Hyperaktivitätssymptomen der Kinder und trugen zur erhöhten Persistenz der Symptomatik sowie zur Entwicklung von Komorbiditäten bei (Counts et al., 2005; Pressman et al., 2006; Herwig et al., 2004). Diese Ergebnisse untermauern den dringenden Bedarf, auch die Familien bzw. Eltern von ADHS Kindern therapeutisch oder durch Beratung/Elterntraining zu unterstützen. Wie schon oben erwähnt, scheinen auch viele dieser Faktoren bei genetischer Prädisposition eine besonders wichtige Rolle zu spielen (Propper et al., 2007; Auerbach et al., 2007). Das Geschlecht ist dabei auch sehr wichtig, denn Mädchen haben bei disruptiven familiären Verhältnissen ein höheres Risiko, eher eine depressive Symptomatik zu entwickeln und Jungen eher externalisierendes Verhalten (Jacobwitz et al., 2004).

Es gibt eine große Forschungsevidenz, dass frühe traumatische Erfahrungen, Deprivation und Kindesmisshandlung (emotional, physisch, sexuell) die Gehirnentwicklung negativ beeinflussen und damit zu Beeinträchtigungen in den motorischen, kognitiven und sozialen Fähigkeiten der Kinder führen können (Teicher et al., 2006; Grassi, 2008, Brisch, 2005). Das gab Anlass dafür, die traumatischen Erlebnisse auch bei Entstehung von ADHS und Begleitstörungen in Betracht zu ziehen.

Kinder und Jugendliche mit ADHS zeigen eine signifikant höhere Rate an emotionaler, sexueller und körperlicher Misshandlung als gesunde (Ouyang et al., 2008; Briscoe-Smith et al., 2006), wobei die Art der Misshandlung bzw. Vernachlässigung unterschiedlich mit den Leitsymptomen korreliert. Sexuelle Misshandlung scheint besonders bei Mädchen und beim vorwiegend unaufmerksamen ADHS-Subtyp von Bedeutung zu sein, während körperliche Gewalt eher mit Hyperaktivität/Impulsivität und aggressiv/dissozialem Verhalten zusammenhängt. Auch unter Erwachsenen mit ADHS ist dieser Trend retrospektiv noch zu sehen: emotionale Vernachlässigung im Kindesalter kommt bei beiden Geschlechtern viel häufiger als bei gesunden Erwachsenen vor, was bei ADHS aber zu einer so ausgeprägten psychosozialen Beeinträchtigung führt, die sogar stärker als bei Depression oder

Angststörungen mit vergleichbaren Misshandlungserfahrungen ist (Rucklidge et al., 2006). In diesem Patientenkollektiv gaben Frauen mit ADHS am häufigsten körperliche sowie sexuelle Misshandlung an, aber auch Männer mit ADHS hatten signifikant häufiger traumatische Erlebnisse dieser Art in der Vorgeschichte als gesunde Männer. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Kinder sowie Erwachsene mit ADHS besonders gefährdet sind und ein zusätzliches Augenmerkmal auf diese Faktoren in den ätiologischen Konzepten sowie in der Diagnostik und Therapie gesetzt werden sollte. Der direkte kausale Zusammenhang kann allerdings aus diesen Ergebnissen noch nicht herausgeleitet werden. Nicht unberechtigt wird auch betont, dass sich schon alleine das Vorhandensein kindlicher Psychopathologie reziprok negativ auf das Elternverhalten auswirkt. Die oben schon erwähnten Ergebnisse mit Waisenkindern, die eine massive Vernachlässigung und teilweise Misshandlung erlebt hatten, sprechen aber eher für die maßgebliche Auswirkung dieser traumatisierenden Erfahrungen auf die Entstehung und Persistenz der ADHS-Symptomatik sowie der begleitenden emotionalen Dysfunktion. Die ADHS-Symptomatik könnte höchstens sekundär einen negativen Beitrag zu den schon bestehenden disruptiven familiären Verhältnissen oder dysfunktionalen Eltern-Kind Beziehungen leisten, aber diese keinesfalls alleine auslösen.

Welche psychopathologischen Symptome sich bei Kindern nach traumatischen Erlebnissen entwickeln hängt vom Alter, der Art der Traumata sowie von genetischen und konstitutionellen Faktoren ab. Manche Patienten entwickeln sogar eine posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), die sich durch ein physiologisch messbares erhöhtes Erregungsniveau auszeichnet. Frühe Traumatisierungen führen später auf der Verhaltensebene zu Wutausbrüchen und Impulshandlungen, Selbstwertstörungen, Vernichtungs- und Trennungsängsten sowie gestörten Beziehungen zu Gleichaltrigen (Diepold, 1998). Oft werden auch Teilleistungsstörungen diagnostiziert, da aufgrund der permanent hohen Anspannung Lernen nur begrenzt möglich ist. Kinder mit diagnostizierter PTBS zeigen dissoziative, tranceartigen Zustände, Vermeidung von traumatischen Triggerreizen, getriebene Ruhelosigkeit und Impulsdurchbrüche (Hofmann & Besser, 2003; Perry, Pollard et al., 1995). Diese Verhaltensweisen ähneln denen bei unsicher-desorganisiert gebundenen Kindern (Brisch, 2002b) sowie teilweise bei ADHS-Kindern. Dieser Zusammenhang wurde in der klinischen Praxis sehr häufig beobachtet, allerdings noch nicht genügend erforscht, sodass es zur Zeit nur die o.g.Hinweise auf überhäufiges Auftreten einzelner traumatisierender Erfahrungen bei Patienten mit ADHS gibt.

Die meisten bisherigen Studien konzentrierten sich auf die Auswirkungen einzelner traumatischer Erlebnisse, wie sexuelle und körperliche Misshandlung (Briere&Elliott, 1994; Finkelhor et al., 2007, 1993; Osofsky, 1995; Runyon et al., 2004), Naturkatastrophen (Green et al., 1991), Verletzungen und Todesfälle (Stoddard&Saxe, 2001) auf die psychosoziale und kognitive Entwicklung der Kinder. Traumatische Erfahrungen zeigen allerdings die Tendenz, sich zu wiederholen und zusammen aufzutreten, sodass Finkelhor (2007) auf den kumulativen Einfluss verschiedener traumatischer Erlebnisse hinweist. Dieses Konzept der so genannten Polytraumatisierung untersuchte auch die Forschungsgruppe um Svedin an einer großen Kohorte von Kindern und Jugendlichen. Die Anzahl

verschiedener Traumata korrelierte mit der Ausprägung psychopathologischer Symptome, wobei zwischenmenschliche traumatische Erlebnisse wie körperliche Gewalt, sexuelle Misshandlung oder Zeuge körperlicher Gewalt zu sein, sowohl einzeln als auch verstärkt zusammen zu gravierenden PTBS-Symptomen führen (Gustaffson et al., 2008; Nilsson et al., 2010).

Das neurohumorale System, das die Stressreaktion unseres Körpers auslöst und moduliert, nämlich die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse), spielt hierbei eine wichtige Rolle. Pränatale Stresserfahrungen der Mütter sowie frühe Stresserfahrungen des Kindes beeinflussen die Funktionalität der HPA-Achse, was zu morphologischen und funktionellen Veränderungen im Gehirn führen kann und damit die neurobiologische Grundlage für die Entstehung vieler Psychopathologien schafft. Dieses Modell wird sowohl für Angst- als auch für affektive Störungen angenommen. Die Fragestellung, ob frühe neuroendokrinologische Veränderungen bei der Entwicklung von ADHS eine Rolle spielen, wurde bisher nicht ausreichend untersucht, stellt aber einen interessanten Baustein in der ätiopathogenetischen Kaskade dieses Störungsbildes dar.

2.3.7 Aktivität der HPA-Achse

Psychischer Stress wirkt sich nachhaltig auf das körperliche und emotionale Wohlbefinden des Menschen aus. Akute, traumatische oder auch chronische Belastungen lösen physiologische Stressreaktionen aus und tragen damit zur erhöhten Anfälligkeit des Körpers für verschiedene Erkrankungen bei.

Unter den zahlreichen physiologischen „Stresssystemen“ nimmt die sogenannte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (nach angloamerikanischer Terminologie als hypothalamic-pituitary-adrenal-axis - „HPA“ abgekürzt) eine Sonderstellung ein. Das hypothalamische Peptidhormon CRH (Corticotropin-Releasing Hormone) löst dabei die Sekretion des hypophysären Peptidhormons ACTH aus (Adrenocorticotrope Hormone) und dieses wiederum die Ausschüttung des Nebennierenrinden-Steroids Cortisol. Um eine optimale Regulation des Stresssystems zu gewährleisten, bilden die drei Hormone mehrere negative Rückmeldeschleifen.

Die basale Freisetzung des Cortisols folgt einem circadianen Rhythmus, der zentral gesteuert wird. In den ersten 30-60 Minuten nach dem Aufwachen erreicht das Cortisol seine höchsten Werte und dieser Peak stellt die so genannte CAR dar (Cortisol Arousal Reaction). Danach fällt der Cortisolspiegel bis zur Mittagszeit rasant ab und dann nachmittags viel langsamer, um abends die niedrigsten Werte zu erreichen. Eine Stressreaktion lässt sich zu jeder Tageszeit auslösen, obwohl nachmittags höhere Cortisolantworten auf verschiedene Stressoren verzeichnet werden können (Dickerson et al., 2004).

Die HPA-Achse entwickelt sich bei Menschen schon während der Schwangerschaft sowie in den ersten Lebensjahren und wird sehr stark durch kognitive, emotionale und soziale Stimuli aktiviert. Die Hormonausschüttung, insbesondere des Cortisols, führt dann nicht nur zu metabolischen und kardiovaskulären Veränderungen, sondern beeinflusst auch die Emotionen und die Kognition (Takahaschi et al., 2004; Kirschbaum, 2001). Damit sind Gehirnstrukturen (insbesondere Hippocampus und Hypothalamus) nicht nur die Auslöser der Stressreaktion, sondern auch eins der wichtigsten

Zielorgane. Komplexe Prozesse wie Aufmerksamkeit, Vigilanz oder auch Gedächtnis unterliegen einer partiellen Kontrolle des Nebennierenrindenhormons. Wenn die Stressreaktion durch die negative Rückkopplungsmechanismen nicht rechtzeitig beendet wird oder in der Intensität verändert ist, kommt es zu pathologischen Anpassungsprozessen: eine dysfunktionale HPA-Achse entsteht und trägt maßgeblich zur pathologischen Entwicklung / Veränderung zentralnervöser Strukturen und damit zur Entstehung verschiedener Psychopathologien wie Depressionen, Angststörungen oder PTBS (Posttraumatische Belastungsstörung) bei. Die genauen neurohumoralen sowie molekulargenetischen Entstehungsmechanismen gewannen in den letzten zwei Jahrzehnten an Aufmerksamkeit und wurden besonders an Tiermodellen ausführlich untersucht.

2.3.7.1 Tierexperimentelle Befunde

Es gibt eine sehr große Forschungsevidenz, dass schon pränatale Stresserfahrungen die hormonelle Regulationsfähigkeit und die Verhaltensentwicklung von Nachkommen bei Primaten beeinflussen (Kofman, 2002; Weaver, 2009; Francis et al., 1999; Meaney et al., 1990; Veenema et al., 2009)). Es wird angenommen, dass die Reaktionsbereitschaft der HPA-Achse der Nachkommen durch pränatale Stresserfahrungen der Mütter verändert wird und es auf diese Weise zu den beobachteten morphologischen Veränderungen im Gehirn, Veränderungen in der motorischen Aktivität und verlangsamten Lernvorgängen kommt. Bei Ratten wird die Reaktionsbereitschaft der HPA-Achse durch unterschiedlich starke Expression der Glukokortikoid- und Mineralokortikoidrezeptoren in Hippocampus reguliert. Diese Rezeptoren sind ein Teil der Rückkopplungsschleife und sind an der Beendigung der Stressreaktion beteiligt. Bei Nachkommen führt pränataler Stress der Mutter zur verstärkten Methylierung der Promotorregionen des Rezeptorgens und damit zur Hemmung der Transkription, weniger Rezeptoren, reduzierter Rückkopplungskontrolle und prolongierter Stressreaktion. Dauerhaft verändert sich sowohl die basale als auch die stressinduzierte Aktivität der HPA-Achse. Interessanterweise sind die Spiegel und die Verteilungsmuster der regulatorischen Neurotransmitter im Gehirn – hierbei auch Dopamin, Norepinephrin, Serotonin und Acetylcholin – auch verändert. Die morphologischen Strukturen des limbischen Systems, das ebenfalls für die Stressregulation zuständig ist, zeigen Abweichungen (Talge et al., 2007). Für pränatale Stresserfahrungen der Mütter fand sich auch ein Zusammenhang mit veränderten Lernfähigkeiten, gesteigerter Angstbereitschaft und schwierigeren sozialen Verhaltensbereitschaften bei den Nachkommen (vgl. auch Kapoor, 2006, Coe et al., 2003). Fetale Programmierung scheint eine viel höhere Bedeutung für die Entwicklung der Nachkommen zu haben als bisher vermutet. Das geht nicht nur aus tierexperimentellen Befunden hervor, sondern wurde kürzlich auch bei Menschen nachgewiesen (siehe unten).

Wenn Rattenbabys auf die Welt kommen, ist die Entwicklung der HPA-Achse für eine Zeit lang immer noch sehr abhängig von ersten Beziehungserfahrungen, die sie machen, besonders mit der Mutter. So führen frühe wiederholte Trennungen und emotionaler Stress in der Neonatalzeit, aber auch das nicht fürsorgliche, abweisende Verhalten der Mutter, zu dauernd erhöhten basalen Cortisolspiegel. Auch hier

erfolgt die Regulation über Veränderung der Expressionsrate der o.g. Rezeptorgene im Gehirn der Ratten (Weaver, 2009; Francis et al., 1999; Meaney et al., 1990). Auf der Verhaltensebene kommt es einerseits zu depressiven / überängstlichen und andererseits zu motorisch aktiven / aggressiven Zeichen (Veenema, 2009). Erstaunlich war die Erkenntnis, dass die epigenetischen und damit neuroendokrinen Effekte sogar auf die nächste Generation übertragen werden (Franklin et al., 2010). Wenn aber die Jungen von fürsorglichen Müttern angenommen werden oder in eine Umgebung mit positiven Entwicklungsfaktoren versetzt werden, sind alle Prozesse, also Verhaltensänderungen, Stressreaktionen und die Modifikation der Genexpression größtenteils reversibel (Ilin et al., 2009; Francis et al., 1999). Mit diesen Forschungsergebnissen wurde der wichtigste Meilenstein zur Erforschung epigenetischer und neurohumoraler Mechanismen auch bei Menschen gelegt.

2.3.7.2 Traumatische Erfahrungen und die Stressreaktionsbereitschaft beim Menschen

Pränatale Entwicklung und Epigenetik

Die oben genannten tierexperimentellen Befunde werden im Hinblick auf die Übertragbarkeit auf den Menschen diskutiert. Eine große Anzahl von Studien konnte zeigen, wie sich verschiedene biologische Noxen wie Nikotin oder Alkohol auf die fötale Entwicklung auswirken und die darunter liegenden molekularbiologischen Mechanismen erforschen (für eine Übersicht siehe das Review von Kudielka et al., 2009). Ähnlich wurde in einigen klinischen Studien der schädliche Einfluss pränataler Stresserfahrungen auf die Kindesentwicklung bewiesen, wobei die genauen Mechanismen lange verborgen blieben. In den letzten Jahren hat sich die Bedeutung der HPA-Achse in diesen Prozessen herauskristallisiert, besonders durch die Wirkung des Stresshormons Cortisol auf die Plazenta und fetale Entwicklung (O'Connor et al. 2002, 2003, 2005; Radtke 2011, DeBruijn et al., 2009). Cortisol übt aber keine direkte Wirkung auf das fetale Gehirn aus, sondern scheint eher die Aktivität der Enzyme in der Plazenta zu verändern (O'Donnell et al. 2009) sowie durch fetale Programmierung die Expression des GR-Rezeptorgens (Glukokortikoid-Rezeptor) zu beeinflussen, ähnlich wie in Tiermodellen. Babys, deren Mütter in der Schwangerschaft depressiv verstimmt sind, zeigen hoch methylierte Promotoren des GR-Rezeptorgens nach der Geburt (Oberlander et al., 2008). Die Frage, ob diese epigenetischen Muster in der Schwangerschaft neu entstehen oder von der Mutter weitergegeben werden, kann aber dadurch nicht beantwortet werden. Der deutschen Forschungsgruppe um Elbert (Radtke et al., 2011) ist es kürzlich gelungen, die Hypothese der fetalen Programmierung durch Gewalterfahrungen der Mutter in der Schwangerschaft zu beweisen. Auch als Jugendliche haben deren Kinder einen höheren Grad an methylierten Promotorregionen des GR-Gens im Gegensatz zu Kindern, deren Mütter Gewalt vor oder direkt nach der Schwangerschaft erlebt hatten. Dieses molekulargenetische Mechanismus scheint auch später im Leben das Bindeglied zwischen psychosozialen Umweltfaktoren und Genetik darzustellen, denn Misshandlungserfahrungen in der frühen Kindheit hängen in der Studie von McGowan et al. (2009) mit verstärkt methylierten Promotorregionen des o.g. Gens zusammen. Diese Forschungsevidenz zeigt einige Parallelen mit den tierexperimentellen Befunden, erlaubt aber nur

begrenzt die Erforschung genauer neuroendokriner Mechanismen, die dauerhaft zur Dysfunktion der HPA-Achse führen könnten und die Entwicklung und Reifung bestimmter Hirnregionen beeinflussen. Eine Studie, die post mortem Gehirnproben von Suizidopfern untersuchte, versuchte diese Frage zu klären: Proben von Patienten, die in ihrer Vorgeschichte Kindesmisshandlung erlebt hatten, zeigten ähnlich wie in Tiermodellen eine signifikante Expressionsminderung der Glukokortikoidrezeptoren im Hippocampus mit nachvollziehbaren Mechanismen der Genexpression, moduliert durch die HPA-Achse (McGowan et al., 2009).

Durch die Entdeckung dieser epigenetischen Prozesse auch bei Menschen rückt die Bedeutung der HPA-Achse bei der Entstehung verschiedener Psychopathologien auch durch pränatale und frühe Stresserfahrungen des Kindes zwar noch mehr in den Mittelpunkt, es lassen sich jedoch zur Zeit noch manche Ergebnisse nicht ganz erklären: z.B. warum Babys von Müttern, die zum Zeitpunkt des Terroranschlags am elften September in New York schwanger waren und in der Folgezeit eine PTBS entwickelten, doch niedrigere Cortisolwerte im Vergleich zu Babys von Müttern ohne PTBS zeigen (Brand et al. 2006). Die Autoren vermuten einen Zusammenhang zur entwickelten PTBS und diskutieren, ob manche Babys/Kinder vielleicht mit gewissen genetischen Prädispositionen ausgestattet sind, die eine differentielle Vulnerabilität für Stresserfahrungen darstellen. Genau diese Fragestellung wurde von einigen Forschungsgruppen untersucht und lieferte spannende Ergebnisse: es sind unter anderem genau die zwei Polymorphismen, 5-HTTLPR und DRD4, die Kandidatengene für ADHS und desorganisierte Bindung, die die Funktion der HPA-Achse modulieren.

So zeigen neugeborene Babys, die homozygot für das kurze Allel (ss) des 5-HTTLRP-Gens sind, erhöhte Stressreaktion schon nach der Geburt im Vergleich zu den Trägern langes Allels (ll) (Mueller et al., 2010). Die selbe Forschungsgruppe untersuchte das auch bei Erwachsenen. Der Effekt des ss Allels des 5-HTTLRP-Gens ist hier nicht mehr zu sehen, aber wenn die Person im Besitz mindestens eines DRD4 7R Allels ist, zeigt sie einen deutlich abgeschwächten Cortisolanstieg nach dem Stresstest (Armbruster et al., 2009) Auch eine im Erwachsenenalter erhöhte Stressreaktion zeigen Träger des kurzen HTTLPR Allels nur dann, wenn sie viele traumatische oder sehr belastende Erfahrungen erlebt haben (Alexander et al., 2009). Die hier offensichtlich protektive Funktion des 7R Allels des DRD4 gegen die Entwicklung einer Hyperreagibilität der HPA-Achse demonstrierten auch Bakermans-Kranenburg und die Kollegen (2008b). Ihr Mutter-Kind Therapieprogramm führte bei ein bis dreijährigen Kindern mit stark externalisierendem Verhalten zur Reduktion der anfangs hohen Cortisolwerten nur bei Trägern des 7R DRD4 Allels. Auch nur diese Kinder profitierten klinisch von der Therapie. Die komplexe Gen x Umwelt Interaktion zeigten auch Tyrka et al. (2009) bei Patienten mit dem GG Allel des CRHR1-Gens (Corticotropin releasing hormone receptor), die überschießende Stressreaktion zeigen, diese aber nur, wenn sie Misshandlungserfahrungen in der Vergangenheit hatten.

Offensichtlich bieten diese Gene eine gewisse ‚Plattform‘ für die Wirkung psychosozialer Faktoren, sowohl protektiver/positiver als auch negativer, auf die Funktionalität der HPA-Achse und die Entwicklung einiger Psychopathologien. Diese Hypothese sowie die oben genannte epigenetische

Modulation der Expression des GR-Rezeptors wurden in der Depressionsforschung schon ausführlich belegt. Die hier vorgelegte Arbeit soll zum besseren Verständnis ätiopathogenetischer Mechanismen bei ADHS beitragen, indem der Zusammenhang zwischen traumatischen beziehungsweise psychosozialen Belastungsfaktoren und womöglichen Veränderungen der Stressreaktionsbereitschaft klinisch untersucht wird.

Kindheit

Aus klinischen Studien ist es schon längst bekannt, dass die gesunde Entwicklung der HPA-Achse bei neugeborenen Jungen und Mädchen durch fürsorgliches mütterliches Verhalten gefördert wird und dass ihre Funktion wiederum durch frühe Erfahrungen von Deprivation und Misshandlung verändert werden kann. Mangelnde emotionale Verfügbarkeit und Rückzug der Mutter in der Interaktion mit ihrem Säugling begünstigen dauerhaft überschießende Stressreaktionen beim Kind (Bugental et al., 2003). Schlechtes Fürsorgeverhalten aufgrund postnataler Depression der Mutter hängt beispielsweise auch bei Jugendlichen mit erhöhten morgendlichen Cortisolspiegeln und einem erhöhten Risiko an Depression zu erkranken zusammen (Halligan, Herbert et al. 2004).

Das Stresssystem des Menschen unterliegt aber einer komplexen Regulation, die offensichtlich durch verschiedene Erfahrungen auch später im Leben geprägt wird. Multiple Misshandlungserfahrungen in der Kindheit scheinen mit erhöhten basalen Cortisolwerten zusammenzuhängen (Cicchetti & Rogosch, 2001), wobei die Misshandlungsart (emotional, physisch, sexuell) sowie das Alter des Kindes eine Rolle spielen (vgl. auch Van Voorhees et al., 2004). Rumänische Heimkinder, die schon im Säuglingsalter eine extreme Deprivation erlebt hatten, zeigten in den Follow-up-Studien auch dann noch erhöhte basale Speichelcortisolwerte, wenn sie durch englische Familien adoptiert worden waren, in denen sie ein positives Familienmilieu erlebt hatten. Hierbei ergab sich eine positive Korrelation zwischen der Dauer des Heimaufenthaltes und dem Grad der Erhöhung des Cortisolspiegels (Gunnar et al., 2001). Wie oben schon erwähnt, zeigten diese Kinder häufiger sowohl desorganisierte Bindungsmuster als auch Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen. Im Unterschied dazu zeigten Kinder aus früheren Studien, die in deprivierten Verhältnissen aufgewachsen waren (Waisenhäuser in Russland und Rumänien) erniedrigte morgendliche Cortisolspiegel und fehlenden Cortisolabfall über den Tag (Carlson and Earls 1997; Kroupina 1997). Interessanterweise zeigen Kleinkinder (10-32 Lebensmonate), die in einer Kinderkrippe betreut werden, ähnliche Veränderungen des Cortisoltagesprofils. Der morgendliche Spiegel wird nach ungefähr zehn Wochen Fremdbetreuung niedriger, die CAR weniger ausgeprägt und der Cortisolabfall flacher. Die Autoren interpretieren die niedrigen morgendlichen Werte als Resultat des chronischen Stresses und den abgeflachten Tagesverlauf als Zeichen für eine andauernde hohe Stressverarbeitung (Eckstein et al., 2011).

Ebenso heterogen sind Daten aus Studien mit andersartig traumatisierten Kindern. In manchen Stichproben war der morgendliche Cortisolspiegel im Vergleich zu einem gesundem Kollektiv erhöht und in anderen erniedrigt (Carrion, Weems, Ray, & Reiss, 2002; Yehuda, Halligan, & Grossman, 2001).

Einige Autoren weisen hier auf die Bedeutung der pränatalen Prägung hin, denn die selbst traumatisierten Mütter mit PTBS scheinen beispielsweise schon in der Schwangerschaft das fetale Stresssystem zu prägen und haben Kinder mit sehr niedrigen basalen Cortisolwerten (Yehuda et al., 2008, Pervanidou 2008).

Nicht nur der basale Cortisolspiegel, sondern auch die Reagibilität der HPA-Achse wurde im Zusammenhang mit traumatischen Erfahrungen untersucht, um die komplexen Vorgänge der langfristigen Stressregulation zu verstehen. Kleinkinder, die schon sehr früh misshandelt worden sind und unfeinfühlig Eltern haben, zeigen erhöhte Stressreaktionen im Alter von 2-3 Jahren (Tarullo, 2006). In der Studie von Hart et al. (1995) zeigen jedoch früh misshandelte Kinder im Vorschulalter eine Cortisol-Suppression in Stresssituationen. Die Reagibilität der HPA-Achse scheint sich nach dem traumatischen Ereignis sowohl akut als auch langfristig zu verändern und vielleicht einen Anpassungsprozess zu durchlaufen, was auch bei den in der Kindheit traumatisierten Erwachsenen zu sehen ist. Nicht zu vernachlässigen bei der Analyse der Stressreaktionsbereitschaft ist der Einfluss der Art des Stressors, die zwischen den Studien stark variiert. Wismer-Fries und Mitarbeiter (2009) konnten dies bei adoptierten Heimkindern untersuchen und stellten eine prolongierte Stressreaktion nach Interaktion mit wichtigen Bezugspersonen, aber nicht mit Fremden, fest. Der Erklärungsansatz der Autoren ist, dass sich das Stresssystem dieser Kinder an den Zustand fehlender Bezugspersonen zuvor angepasst hatte und nun eher der enge Kontakt einen neuen Stressor für sie darstellt.

Erwachsenenalter

Die Ergebnisse retrospektiver Studien mit erwachsenen Probanden scheinen die Hypothese zu untermauern, dass der Zeitpunkt und die Art der Traumata sowie die Entwicklung von PTBS eine wesentliche Rolle spielen. Eine Vielzahl der Studien weisen auf eine *Abnahme* sowohl des Cortisols im 24h-Urin als auch des 24h-Plasma- und des basalen Speichelcortisols bei erwachsenen Patienten mit einer Posttraumatischen Belastungsstörung hin, wenn die traumatischen Ereignisse länger zurückliegen oder sogar in der Kindheit erlebt wurden (Yehuda 2002, Mason 1986, Kanter 2001-DFG; Santa Ana et al. 2006, Yehuda et al., 2007). Ähnliche basalen Cortisolwerte wie in Kontrollgruppen wurden bei Patienten mit mehreren frühen traumatischen Ereignissen aber ohne PTBS beobachtet (Kellner 2002, 2003, Spivak 2003-DFG). In naher Vergangenheit erlebte Traumata oder auch akute traumatische Erfahrungen führen eher zu erhöhten Cortisolwerten (Atmaca 2002, Gotovac 2003, Santa Ana, 2006). Eine Ausnahme stellen weibliche Opfer dar, die in früher Kindheit sexuelle Misshandlungen erlitten hatten, im weiteren Verlauf aber keine PTBS entwickelten. Diese haben im Erwachsenenalter immer noch erhöhte Cortisolspiegel im 24h-Urin und 24h-Plasma. Pervanidon et al. (2008) vermuten sogar, dass die Patienten mit herabgesetzten Cortisolwerten nach der traumatischen Erfahrung im Verlauf eher ein erhöhtes Risiko haben eine PTBS zu entwickeln.

Im Zusammenhang mit vorwiegend herabgesetzten Cortisolwerten ließ sich bei der Mehrzahl der bisherigen Studien eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der HPA-Achse bei Patienten mit PTBS zeigen.

Heute wird allgemein davon ausgegangen, dass die Entwicklung von PTBS nach Stress- bzw. Traumaerfahrungen mit einer Minderung der Cortisolwerte sowie einer Überreaktivität der HPA-Achse zusammenhängt, und nicht die Erfahrungen selbst. Ob die Störung der HPA-Achsen-Funktion bei PTBS Patienten schon vor dem traumatischen Ereignis vorliegt und, wie die Yehuda et al. (2008) diskutieren, einen Risikofaktor für die Entwicklung der PTBS-Symptome darstellt, oder ob in der akuten Traumaphase ein erhöhter Plasmacortisolspiegel im weiteren Verlauf über eine negative Rückkopplungsschleife zur Abnahme des 24h-Cortisols im Urin als Langzeiteffekt führt, ist allerdings noch nicht genügend erforscht. Die -im Gegensatz zu Erwachsenen- erhöhten Cortisolwerte bei traumatisierten Kindern mit PTBS sprechen eher dafür, dass eine Cortisolerhöhung eher die direkte Folge von traumatischen Erlebnissen ist und diese im weiteren Verlauf über einen negativen Rückkopplungsmechanismus zur Abnahme des 24h-Cortisols im Urin führt (Carrion et al., 2002; De Bellis et al., 1999). Um diese komplexen Vorgänge besser verstehen zu können sind aber Langzeitstudien notwendig, die in Zukunft hoffentlich zur weiteren Aufklärung beitragen.

2.3.7.3 Bedeutung von psychosozialen Faktoren für die Aktivität der HPA-Achse beim Menschen

Neben traumatischen Erfahrungen wurde in einigen Studien der Zusammenhang zwischen anderen psychosozialen Faktoren wie niedriger sozioökonomischer Status und Stressreaktionsbereitschaft untersucht, wobei die Ergebnisse hier sehr unterschiedlich ausfielen. Kinder aus der durchschnittlichen Population, die unter schlechten sozioökonomischen Bedingungen aufwachsen, zeigen erhöhte 24h Cortisolwerte, aber nur bei gleichzeitiger mütterlicher Depression. Dieser Zusammenhang ist interessanterweise nur bis zu einem Alter von zehn Jahren festzustellen und ist danach nicht mehr signifikant (Heim et al., 2002). In der Studie von Fernald et al. (2008) haben Kinder deren Mütter depressive Symptomatik zeigen und über ein niedriges Einkommen verfügen niedrigere Cortisolwerte nach der kognitiven Testung im Vergleich zu Kindern der Kontrollgruppe. Bisher wurden die psychosozialen Risikofaktoren bei ADHS-Kindern nur in einer Studie untersucht, die einen Zusammenhang mit abgeschwächtem morgendlichem Cortisolpeak (CAR) aufzeigte (Freitag et al. 2009). Wie sich die Stressreaktionsbereitschaft bei Menschen langfristig beim Zusammenspiel solcher Faktoren verändern könnte, vielleicht auch als Anpassungsmechanismus des Körpers, ist noch nicht geklärt. Gesunde Erwachsene scheinen eher eine Hyporeagibilität der HPA-Achse zu besitzen, wenn sie mit hohen psychosozialen Belastungsfaktoren (cumulative life-time adversity) aufgewachsen sind (Elzinga et al. 2008). Ihre basalen Cortisolwerte unterscheiden sich aber nicht im Vergleich zum Durchschnittskollektiv. Insgesamt besteht noch ein hoher Forschungsbedarf zu dem Thema, ob und wie diese Faktoren die Aktivität der HPA-Achse modulieren könnten.

2.3.7.4 Stressregulation und Bindung

Wie wichtig eine sichere Bindung des Kindes an seine primäre Bezugsperson für die Entwicklung und insbesondere für die Affektregulation ist, wurde oben schon ausführlich dargelegt. Besonders in

stressvollen Situationen sind Kleinkinder auf das feinfühlige Verhalten der Bindungsperson angewiesen, um ihre Emotionen zu regulieren und damit vermutlich auch für eine zeitgemäße Beendigung der physiologischen Stressreaktion. Wenn die Bindungsperson aber emotional nicht verfügbar ist oder sogar selbst beängstigend auf das Kind wirkt, entwickelt das Kind ein häufig dysfunktionales Stresssystem. Ein gutes Beispiel dafür sind die früh traumatisierten und deprivierten Kinder, die in Waisenhäusern ohne Bindungspersonen aufgewachsen sind (siehe oben). Allerdings zeigen auch desorganisiert gebundene Kinder, die mit ihren Eltern aufgewachsen sind, in Trennungssituationen erhöhte Cortisolwerte und verlängerte Stressreaktionen im Vergleich zu sicher gebundenen (Spangler, 2001; Spangler & Grossmann, 1999; Spangler & Schieche, 1998). Dieser Zusammenhang konnte schon bei einjährigen Kindern beobachtet werden (Bernard et al., 2010). Inwieweit die sehr häufig vorkommenden traumatischen Erfahrungen der Kinder und deren Eltern einerseits, oder inwieweit die desorganisierte Bindung andererseits direkt zu erhöhten Stressreaktionen beitragen, ist noch nicht genügend geklärt. Interessant ist die Tatsache, dass auch Kinder ohne unverarbeitete traumatische Erfahrungen mit einem organisierten aber unsicherem Bindungsstil abweichende Stressreaktion zeigen, abhängig von der Qualität der Eltern-Kind Bindung.

Unsichere Bindung (vermeidend und ambivalent) scheint nicht nur ein Risikofaktor für die emotionale und psychosoziale Entwicklung der Kinder darzustellen, sondern auch im Zusammenhang mit der Funktionalität der HPA-Achse eine Rolle zu stehen. So zeigen schon vermeidend gebundene Säuglinge in der standardisierten Trennungssituation (Strange Situation Test von Mary Ainsworth (Ainsworth et al. 1978)) erhöhte Cortisolwerte im Vergleich zu sicher gebundenen, besonders wenn sie noch depressiv verstimmte Mütter haben (Luijk et al., 2010). Zurückgezogene, zum internalisierendem Verhalten neigende Kleinkinder (high behavior inhibition) reagieren auf eine herausfordernde Aufgabe nur dann mit sehr hohen Cortisolwerten, wenn sie unsicher gebunden sind (Schieche&Spangler, 2005). Grundsätzlich postulierten Blair und Mitarbeiter (2004) erhöhte Cortisolwerte bei aktiviertem Behavior Inhibition System (BIS) und erniedrigte bei Behavior Activation System (BAS). In diesem Zusammenhang kann der sicheren Bindung eine puffernde Wirkung bei der physiologischen Stressregulation zugeschrieben werden, wie Schieche et al. (2005) in ihrer Studie zeigten. Das konnte auch bei Kindergartenkindern bestätigt werden, die nur dann hohe Cortisolwerte nach einem emotionalen Stressor (Attachment story completion task von Verschueren and Marcoen, 1994) zeigen, wenn sie unsicher gebunden sind und die Eltern-Kind Interaktion in den Wochen vor dem Test sehr konflikthaft war (Smeekens et al., 2010). Dagegen zeigen sicher gebundene Kinder keine Stressreaktion, auch nicht bei negativen Interaktionen, was auf die protektive Wirkung der sicheren Bindung, auch im physiologischen Sinne, hinweist. Bei ambivalent/ängstlich gebundenen adoleszenten Mädchen ist der morgendliche Cortisolspiegel höher als bei denen mit sicherer Bindungsrepräsentation, wobei das Geschlecht für die Stressverarbeitungsmechanismen eine wichtige Rolle von Bedeutung sein könnte (Oskis et al., 2011). Der Zusammenhang der Bindungsrepräsentanz mit der Funktionalität der HPA-Achse scheint sich mit dem Alter zu verändern, ist aber auch noch bei Erwachsenen zu

sehen. In der neuesten Studie von Kidd et al. (2011) haben erwachsene Männer und Frauen mit präokkupiert-verstrickter Bindung nach dem standardisierten Stresstest gedämpfte Stressreaktion im Vergleich zu relativ hohen Stressreaktionen der Probanden mit distanziertem und sicherem Bindungsstil. Auch hier kommt es vermutlich zu dauerhaften Anpassungsprozessen, die noch erforscht werden müssen. Insbesondere soll die Bindungsqualität als ein möglicher Risikofaktor für die Dysfunktion der HPA-Achse und die Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen stärker berücksichtigt werden. Diese Arbeit stellt hierzu im Zusammenhang mit ADHS einen ersten Versuch dar, diese Zusammenhänge zu erforschen.

2.3.8 HPA-Achse bei ADHS Kindern

Eines der Hauptmerkmale des ADHS-Syndroms ist die beeinträchtigte „response inhibition“ (Benikos, 2009; Johnstone, 2009; Barkley 1997), die eine Unterfunktion des Behaviour Inhibition System (BIS) darstellt. Die Aktivierung des BIS hängt tendenziell mit erhöhten Cortisolwerten zusammen, was darauf hindeutet, dass bei ADHS Patienten auch eine Dysfunktion der HPA Achse zu erwarten wäre. Inwieweit die Dysfunktion der HPA-Achse, die wahrscheinlich sehr früh durch die beschriebenen epigenetischen Prozesse entsteht, die Entwicklung des BIS negativ beeinflusst, wurde noch nicht genügend erforscht. Bislang wurde in einigen Studien einerseits die Reagibilität der HPA-Achse bei ADHS durch das Cortisol-Sekretionsprofil nach Stressstimulation erfasst, andererseits die basale Funktion der Achse durch die CAR bzw. die basalen Cortisolwerte. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse darf man nicht vergessen, wie sensitiv Cortisolwerte auf Faktoren wie das Geschlecht, Alter, Zeit nach dem Aufwachen, Art des Stressors und einige andere reagieren. In dieser Hinsicht sind die bisherigen Daten sehr heterogen, liefern uns aber dennoch erste Hinweise über die Funktion der Stressachse bei ADHS-Kindern.

Basale Aktivität der HPA-Achse

Bedingt durch die methodischen Schwierigkeiten konnten bisher nur wenige Forschungsgruppen die basale Funktion der HPA-Achse bei Kindern untersuchen. Trotz der kleinen Stichprobe in der Studie von Blomquist et al. (2007) haben Kinder mit vorwiegend hyperaktiv/impulsivem Typ der ADHS signifikant niedrigere Cortisolwerte 30 Minuten nach dem Aufstehen als die Kontrollgruppe oder der vorwiegend unaufmerksame ADHS-Subtyp. Es ist davon auszugehen, dass dieser Cortisolwert schon den Anfang der CAR darstellt, die 30-90 Minuten nach dem Aufstehen auftritt und die basale Funktion der HPA-Achse gut abbildet. Als man sich die Cortisolwerte um acht Uhr morgens bei 128 Jungen mit ADHS und 30 gesunden anschaute (Ma, Chen et al. 2011), hatten alle ADHS-Untergruppen im Durchschnitt niedrigere Cortisolwerte als die Kontrollgruppe, die hyperaktiv/impulsiven jedoch zusätzlich signifikant niedrigere als der gemischte oder unaufmerksame Typ. In einer neueren Studie ergaben sich allerdings keine Unterschiede zwischen Kindern mit und ohne ADHS im morgendlichen

Cortisol (Wang et al. 2011). In keiner von diesen drei Studien wurden allerdings die Komorbiditäten als ein möglicher Einflussfaktor berücksichtigt.

Sozialverhaltensstörungen im Kindesalter scheinen mit reduzierter CAR und weniger ausgeprägter Reagibilität der HPA-Achse zusammenzuhängen (Popma et al., 2007; Fairchild et al., 2008), während Angststörungen und Depressionserkrankungen mit höheren CAR und überschießenden Stressreaktionen korrelierten (Greaves Lord et al., 2007; Dorn et al., 2003; van West et al., 2008). Deswegen untersuchte vor einigen Jahren die Arbeitsgruppe um Freitag die CAR bei ADHS-Kindern mit verschiedenen Begleitstörungen. Es stellte sich heraus, dass nur die Kinder mit ADHS eine reduzierte CAR zeigen, die zusätzlich eine oppositionelle Sozialverhaltensstörung (SVS, im englischsprachigen Raum als oppositional defiant disorder - ODD) diagnostiziert bekommen haben (Freitag et al., 2009). Nur diese Gruppe von Kindern zeigt auch niedrigere Cortisolwerte gleich nach dem Aufstehen. Psychosoziale Risikofaktoren, wie aktuelle familiäre Konflikte, akut-traumatische Lebensereignisse und feindliches Elternverhalten korrelierten aber generell mit einer erhöhten CAR (Freitag et al., 2009). Dies weist auf die Bedeutung verschiedener Umweltfaktoren und Komorbiditäten hin und zeigt die Notwendigkeit auf, diese bei der Untersuchung der basalen Funktion der HPA-Achse zu berücksichtigen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Kariyawasan und Mitarbeiter (2002), die signifikant reduzierte Speichelcortisolwerte nur bei ADHS Patienten mit komorbidem ODD zeigen konnten. Hastings et al. (2009) fanden aber in ihrer Stichprobe weder signifikante Unterschiede im morgendlichen Cortisol zwischen verschiedenen ADHS-Subtypen noch signifikante Effekte der Komorbiditäten auf die Cortisolwerte nach dem Aufstehen.

Reagibilität der HPA-Achse

Eine viel größere Anzahl von Studien untersuchte die Reagibilität der HPA-Achse bei Kindern mit ADHS, also inwieweit diese Kinder anders als gesunde Kinder auf verschiedene Stressoren reagieren. Eine signifikante Stressreaktion lässt sich gut mit dem international validierten Trier Social Stressor Test (TSST) auslösen (Kirschbaum et al., 1993), der einen kognitiven und einen sozialen Stressor beinhaltet. Da man diesen Test nur bei Kindern ab acht Jahren anwenden kann und dieser viel Zeit in Anspruch nimmt, versuchten viele Forschergruppen die Stressreaktionsbereitschaft bei Kindern mit anderen Stressoren, die teilweise sehr unterschiedlich waren, zu testen. Aus diesem Grund ist bei der Interpretation und dem Vergleich einzelner Ergebnisse Vorsicht geboten. Ein effektiver Stressor muss bestimmte Komponenten beinhalten, wie z.B. die Unvorhersehbarkeit oder Bewertung durch andere Personen. Eine gute Übersicht über die am besten geeigneten psychosozialen Stressoren wird von Dickerson et al. (2004) gegeben.

In einer der ersten Studien verglichen King et al. (1998) die Cortisolwerte bei 20 ADHS-Kindern mit SVS-Symptomen (nach DSM-IV Kriterien ODD und conduct disorder (CD)) vor und nach einem kognitiven Stressor. Kinder, die auch nach einem Jahr psychotherapeutischer Intervention die ADHS-Diagnose behalten, haben herabgesetzte Cortisolwerte. Dazu gibt es bei diesen Kindern keinen

signifikanten Unterschied zwischen den Werten vor und nach dem Test, was die Autoren als Unterreagibilität der HPA Achse interpretieren.. Ein vergleichbarer kognitiver Stressor (Intelligenztest) löste auch in der Studie von Shin (2007) bei zwei Drittel der ADHS-Kinder keine signifikante Stressreaktion aus, wobei hier der Cortisolabfall mit einem niedrigeren IQ zusammenhängt. Bei Hong und Mitarbeitern (2003) zeigen ADHS-Kinder mit höherer Impulsivität den Cortisolabfall nach dem Intelligenztest und bei Yang et al.(2007) die Kinder mit einer ausgeprägteren Aufmerksamkeitsstörung. Es stellt sich in all diesen Studien die Frage, inwieweit die kognitive Testung an sich einen effektiven Stressor darstellt, denn in keiner dieser Studien wurden gesunde Kinder als Kontrollgruppe untersucht. Auch die Unterteilung der Kinder in zwei Gruppen, je nachdem ob der Cortisolwert nach dem Test abfällt oder steigt ist kritisch zu sehen. Eine signifikante Stressreaktion stellt erst ein Cortisolanstieg von über ca. 10-15% (je nach Sensitivität der Messmethode) vom Ausgangswert dar, was auch in vielen weiteren Studien nicht berücksichtigt wurde.

Die Hypothese, dass die herabgesetzte Stressreaktionsbereitschaft vielleicht einen neuen Marker für bestimmte ADHS-Untergruppen darstellt, wurde auch mit verschiedenen psychosozialen Stressoren getestet. Kinder mit hyperaktiv/impulsivem Subtyp reagieren z.B. auf einen Vortrag vor zwei fremden Personen eher mit einem Cortisolabfall, während der vorwiegend unaufmerksame Subtyp erhöhte Cortisolwerte nach dem Stressor zeigt (Van West et al., 2009). Diese Unterschiede scheinen sich aber eher auf die Untergruppen zu beschränken, denn als Maldonado et al. (2009) mit dem TSST für Kinder die Stressreaktion der ADHS-Kinder mit den Reaktionen der Kontrollgruppenkinder verglichen, konnten sie keine signifikanten Gruppenunterschiede (ADHS- vs. Kontrollgruppe) feststellen. Die vorwiegend hyperaktiv/impulsiven ADHS-Kinder zeigten allerdings schwächere Stressreaktionen als die vorwiegend unaufmerksamen.

Ein anderer Ansatz von Randazzo et al. (2008) besteht darin, die Korrelation von verschiedenen Ausprägungsgraden eines Schlüsselsymptoms (Aufmerksamkeitsstörung) zu der HPA-Achsen-Reagibilität zu untersuchen. Nachdem man die Stressreaktion auf einen kombiniert kognitiv-sozialen Stressor bei Jugendlichen (ADHS plus gesunde) gemessen hat, stellt man fest, dass die Jugendlichen mit eher ausgeprägten Aufmerksamkeitsproblemen einen Cortisolabfall zeigen und diejenigen mit wenigen oder keinen Symptomen eher einen Cortisolanstieg. Die Autoren diskutieren in diesem Fall, dass genau die fehlende Stressreaktion bzw. ein Cortisolabfall nach dem Stressor einen Marker für die klinisch auffällige Aufmerksamkeitsstörung darstellen könnte.

Neben den verschiedenen Untergruppen sollen bei der Untersuchung der Aktivität der HPA-Achse auch die Komorbiditäten mit einbezogen werden. Wie oben schon erwähnt, scheinen diese mit der basalen Aktivität, aber auch mit der Reagibilität zusammenzuhängen. Wenn Kinder mit ADHS beispielsweise auch eine Sozialverhaltensstörung haben, zeigen sie eher eine Hyporeagibilität der HPA-Achse (Stressreaktion auf Blutentnahme), während die mit Angststörungen eher eine Hyperreagibilität haben (Hasting et al., 2009). Auch nach einem psychosozialen Stressor zeigen Kinder mit ODD und ADHS-Kinder mit komorbider ODD signifikant schwächere Stressreaktionen als Kinder, die nur durch

Symptome von ADHS auffallen, oder als Kontrollkinder (Snoek et al., 2004). Die anfänglichen Cortisolwerte unterscheiden sich aber nicht zwischen den Gruppen.

In einer prospektiven Studie konnten bei fünfjährigen Kindergartenkindern nur erhöhte -sowohl basale als auch stressinduzierte- Cortisolwerte gemessen werden, wenn sie Hyperaktivitäts-/Impulsivitätssymptome zeigten. Hier muss man allerdings das Alter der Kinder berücksichtigen sowie die Tatsache, dass alle Kinder in dieser Studie zusätzlich Symptome emotionaler Dysregulation zeigten (Hatzinger et al., 2007), was wieder auf die Bedeutung früher traumatischer Erlebnisse bzw. Mutter-Kind-Interaktionsstörungen hinweisen könnte. Christiansen und seine Arbeitsgruppe (2010) stellten sogar fest, dass die negativen Emotionen der Eltern (high expressed emotions – high EE) über die erhöhten Cortisolwerte der ADHS-Kinder zur Entwicklung komorbider ODD führen. In diesem Model stellt die HPA-Achse den Link dar zwischen EE und ODD bei ADHS. Die erhöhten Cortisolwerte wurden in dieser Patientengruppe nach einem emotionalen Stressor gemessen. Die Art des Stressors spielt hier offensichtlich eine wichtige Rolle, denn in vielen anderen Studien zeigen genau die ADHS-Kinder mit ODD eher eine Hyporeagibilität auf die standardisierten-Stressoren. Die Art des Stressors dürfte die auf den ersten Blick widersprüchlichen Ergebnisse der Studie von White et al. (2005) auch erklären, in der Kinder mit ADHS an allen Messzeitpunkten (vor, während und nach der standardisierten Untersuchung motorischer Fähigkeiten und alltäglicher Aktivitäten) höhere Cortisolwerte zeigen.

Wenn man sich die Funktionalität der HPA-Achse im Erwachsenenalter anschaut, sieht man teilweise konträre Ergebnisse. Patienten mit ADHS unterscheiden sich in ihren basalen Cortisolwerten, 24h Urincortisol und Tagesprofil in der Studie von Hirvikoski et al. (2009) nicht von gesunden Probanden. Sie haben nur tendenziell höhere Cortisolwerte nach einem Stressor und diese korrelieren mit Impulsivitätssymptomen. ADHS-Patienten mit hoher Ängstlichkeit und depressiver Symptomatik haben auch höhere post-Stress Werte. Lackschewitz et al. (2008) finden auch keine signifikanten Unterschiede in der Stressreaktion nach dem TSST zwischen ADHS Patienten und gesunden Erwachsenen. Die Fragestellung, wie sich die Stressreaktionsbereitschaft mit dem Alter verändert und vor allem inwieweit Begleitstörungen diesen Prozess beeinflussen, müsste durch Langzeitstudien untersucht werden.

In Anbetracht der bisherigen Forschungsergebnisse muss man bei ADHS Kindern differenziert die basalen Cortisolwerte sowie die womöglich veränderte Stressreaktionsbereitschaft auf jeweils emotionale, kognitive und psychosoziale Stimuli untersuchen, um besser verstehen zu können, welche Rolle das Stresssystem in der Ätiopathogenese der Erkrankung spielt.

2.4 Multifaktorielles Modell – Indizien für Prävention und Therapie

Aufgrund der bisher gefundenen Zusammenhänge kann vermutet werden, dass ein ungelöstes Trauma der Mutter/des Vaters und/oder des Kindes selbst zu entsprechenden Störungen in der frühen Interaktion zwischen Eltern und Kind führt. Diese Störung in der Interaktion kann die Ausbildung eines

desorganisierten Bindungsverhaltensmusters beim Kind zur Folge haben. Säuglinge mit bestimmten genetischen Prädispositionen des Dopamin- und Serotoninregulationssystems könnten hierfür besonders empfänglich sein. Diese frühe, auch pränatale, ungünstige Entwicklungsfaktoren könnten zur Entstehung einer Dysfunktion der HPA-Achse beitragen, die für die Entwicklung der ADHS-Störung von Bedeutung sein könnte.

An diesen Punkt der aktuellen Forschung setzt mein Forschungsvorhaben an. Als unbekannte Variable des umweltbedingten Risikos werden traumatische Erfahrungen des Kindes und/oder der Eltern, Eltern-Kind Bindung sowie weitere psychosoziale Risikofaktoren untersucht. Es wird überprüft, inwieweit die HPA-Achse bei ADHS-Kindern dysfunktional ist und welche Faktoren damit zusammen hängen.

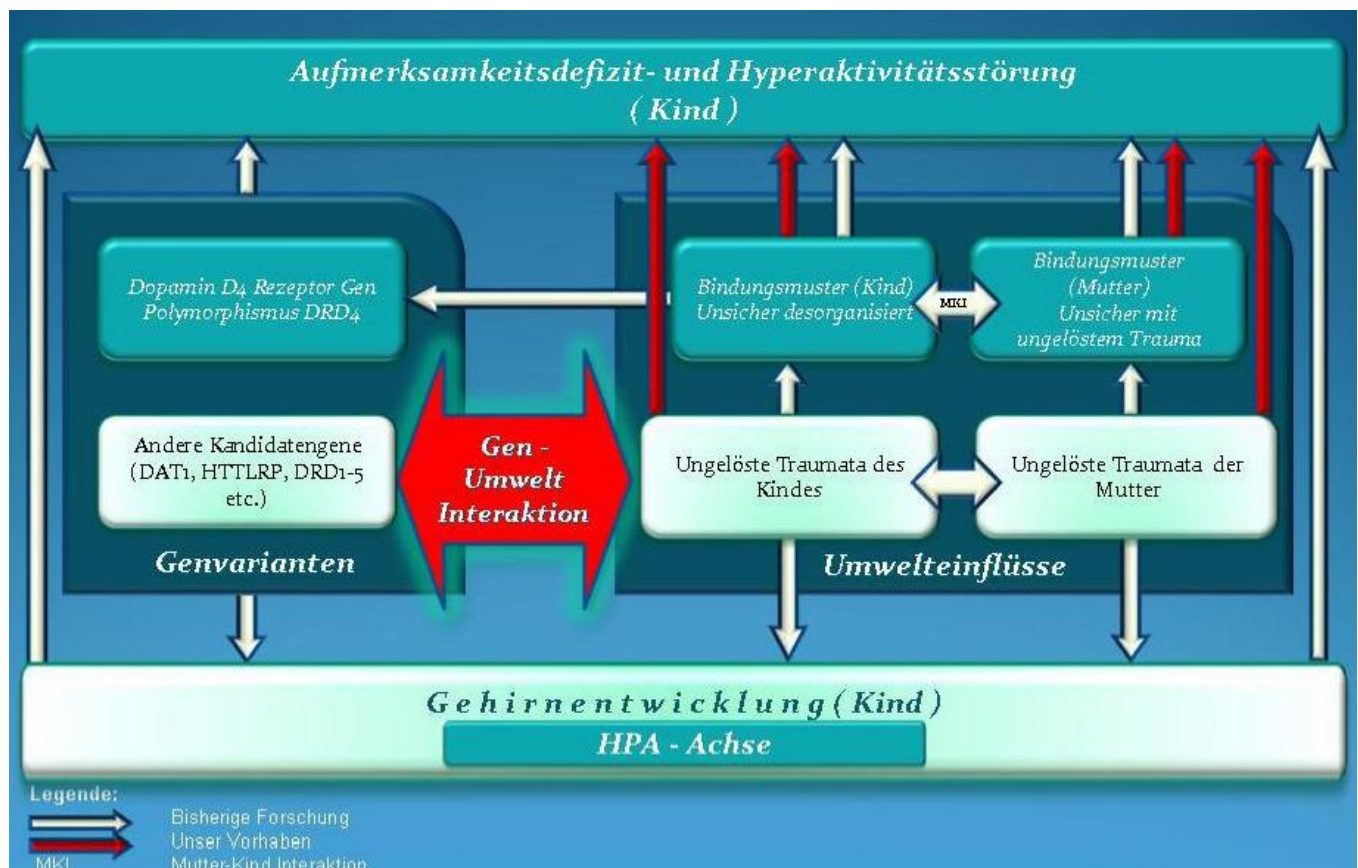


Abb.1. Multifaktorielles ätiopathogenetisches Modell für ADHS

Wenn das beschriebene Modell zutreffende Anteile beinhaltet, sollten sich präventivmedizinische und therapeutisch verschiedene Ansatzmöglichkeiten eröffnen. Evidenzbasierte Behandlungen der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter sind in erster Linie Pharmakotherapie (v. a. Stimulanzen und Atomoxetin) und Verhaltenstherapie (v. a. Elterntraining und Interventionen in der Schule) (Jans et al., 2004). Gerade weil sich die Behandlungsbedürftigkeit oftmals aus konflikträchtigen sozialen Beziehungen in Familie, Schule und Gleichaltrigengruppe ergibt, könnte man die ADHS-Symptomatik mit Blick auf ihre Entstehungsbedingungen auch in einem interaktionellen Beziehungskontext betrachten. Bei einer alleinigen medikamentösen Behandlung der betroffenen

Kinder ohne psychotherapeutische Unterstützung besteht die Gefahr, dass die Beziehungsebene, besonders in Familien, verloren geht. Gerade diese wäre aber angesichts der dargestellten Forschungsergebnisse ein grundlegender therapeutischer Ansatzpunkt.

3 Zielsetzung der Studie

Die vorgelegte Arbeit ist ein Teil einer vergleichenden Querschnittsuntersuchung, in der Jungen im Alter zwischen 5-9 Jahren mit der gesicherten Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Störung (ADHS) sowie deren Müttern und Väter untersucht und die Ergebnisse mit einer nicht-klinischen Kontrollgruppe verglichen wurden. Durch die Studie soll die Frage beantwortet werden, inwieweit traumatische Erfahrungen der Kinder und/oder deren Eltern sowie Veränderungen in der Bindungsentwicklung, beim Vorkommen genetischer Prädispositionen mit der Entwicklung von ADHS zusammenhängen. Weiter soll die Aktivität der HPA-Achse und ihre Besonderheiten bei Kindern mit ADHS untersucht werden, als mögliches neuroendokrines Bindeglied zwischen frühen Entwicklungsfaktoren und klinischer Störung, was den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt.

Es soll ein multidimensionales Modell überprüft werden, in dem die vielfältigen Aspekte zur Ätiologie von ADHS integriert sind. Das beinhaltet die Theorie zur Entstehung von verschiedenen Bindungsmustern und Forschungsergebnisse aus der Psychotraumatologie, der Neuroendokrinologie sowie der ADHS-Forschung. Die Ergebnisse könnten Auswirkungen auf die Früherkennung von Risikopersonen und ihre präventive Behandlung haben.

4 Hypothesen und Fragestellungen

Aus den bisherigen Forschungsergebnissen und geschilderten ätiologischen Überlegungen leiten sich die nachfolgend aufgeführten Fragestellungen ab. Die Hypothesen sollen jeweils für die ADHS-Indexgruppe sowie für die Kontrollgruppe überprüft und beide Gruppen statistisch miteinander verglichen werden:

Fragestellung I

Unterscheiden sich Kinder mit ADHS in ihren absoluten Speichelcortisolwerten (basale, nicht stressinduzierte HPA-Achsen-Funktion) von gesunden Kindern?

Hypothese I

Kinder mit ADHS haben niedrigere basale Cortisolwerte (gleich nach dem Aufstehen) als gesunde Kinder.

Hypothese II

Kinder mit ADHS haben niedrigere Cortisolwerte um 9 Uhr morgens als gesunde Kinder.

Hypothese III

Kinder mit vorwiegend hyperaktiv/impulsivem Subtyp haben niedrigere Cortisolwerte (basal + 9 Uhr) als Kinder mit gemischtem bzw. unaufmerksamen Subtyp.

Hypothese IV

Die Ausprägung des Symptoms Hyperaktivität/Impulsivität korreliert negativ und die der Aufmerksamkeitsstörung positiv mit beiden morgendlichen Cortisolwerten.

Hypothese V

Kinder mit ADHS zeigen auch mittags (12:30) niedrigere Cortisolwerte im Vergleich zu gesunden Kindern.

Fragestellung II

Unterscheidet sich die Reagibilität der HPA-Achse (stressinduzierte Aktivität) der ADHS-Kinder von derer gesunder Kinder?

Hypothese I

Kinder mit ADHS zeigen eine höhere Stressreaktion auf einen emotionalen/bindungsspezifischen Stressor als gesunde Kinder.

Hypothese II

Kinder mit ADHS zeigen eine gedämpfte Stressreaktion auf einen kognitiven Stressor im Vergleich zu gesunden Kindern.

Hypothese III

Kinder mit vorwiegend hyperaktiv/impulsivem Subtyp haben in beiden Fällen eine schwächere Stressreaktion als Kinder mit gemischtem bzw. unaufmerksamem Subtyp.

Hypothese IV

Die Ausprägung des Symptoms Hyperaktivität/Impulsivität korreliert positiv und die der Aufmerksamkeitsstörung negativ mit der Intensität der Stressreaktion auf beide Stressoren.

Fragestellung III

Besteht ein Zusammenhang zwischen traumatischen Erlebnissen des Kindes und der ADHS-Symptomatik und welche Rolle spielt die HPA-Achse dabei?

Hypothese I

Kinder mit ADHS weisen häufiger traumatische Erlebnisse auf als gesunde Kinder.

Hypothese II

Traumatische Erlebnisse des Kindes korrelieren mit dem Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik.

Hypothese III

Kinder mit ADHS zeigen häufiger/stärker ausgeprägte Symptome einer PTBS als gesunde Kinder.

Hypothese IV

Die PTBS-Symptomatik des Kindes korreliert positiv mit dem Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik.

Hypothese V

Die traumatischen Erlebnisse des Kindes hängen mit höheren basalen bzw. morgendlichen Cortisolwerten und Hyperreagibilität der Stressachse zusammen.

Hypothese VI

Die PTBS-Symptomatik des Kindes korreliert positiv mit basalen bzw. morgendlichen Cortisolwerten.

Hypothese VII

Die Stärke der Stressreaktion auf beide o.g. Stressoren korreliert positiv mit der der PTBS-Symptomatik des Kindes.

Fragestellung III

Welche Faktoren zeigen einen Zusammenhang mit der basalen / stressinduzierten Aktivität der Stressachse bei Kindern?

Hypothese I

Kinder mit einer sicheren Bindungsrepräsentation haben niedrigere basale Cortisolwerte (nach dem Aufstehen) als unsicher gebundene Kinder.

Hypothese II

Kinder, deren Mütter eine sichere Bindungsrepräsentation haben, zeigen im Vergleich zu anderen niedrigere basale Cortisolwerte (nach dem Aufstehen)

Hypothese III

Die morgendlichen Cortisolwerte des Kindes (9 Uhr) korrelieren positiv mit den Cortisolwerten der Mutter zur gleichen Tageszeit.

Hypothese IV

Die Stressreaktion auf einen emotionalen/bindungsspezifischen Stressor unterscheidet sich, abhängig von der Bindungsrepräsentation des Kindes*.

Hypothese V

Die Stressreaktion auf einen kognitiven Stressor unterscheidet sich, abhängig von der Bindungsrepräsentation des Kindes*.

Hypothese VI

Die Stressreaktion auf einen emotionalen/bindungsspezifischen Stressor unterscheidet sich, abhängig von der Bindungsrepräsentation der Mutter*.

Hypothese VII

Die Stressreaktion auf einen kognitiven Stressor unterscheidet sich, abhängig von der Bindungsrepräsentation der Mutter*.

* (es ist für alle Stressoren zu erwarten, dass Kinder mit desorganisiertem Bindungstyp die stärkste und Kinder mit sicherem die schwächste Stressreaktion zeigen. Ähnliche Zusammenhänge werden experimentell bzgl. der Bindungsrepräsentation der Mutter untersucht).

Hypothese VIII

ADHS Kinder mit komorbider Sozialverhaltensstörung haben niedrigere Cortisolwerte und reagieren schwächer auf o.g. Stressoren als gesunde Kinder und ADHS Kinder ohne diese Störung.

Hypothese IX

Externalisierendes Verhalten der Kinder (T-Wert im CBCL-Fragebogen) hängt mit niedrigeren absoluten Cortisolwerten und gedämpften Stressreaktionen zusammen.

Explorativ wird der Zusammenhang des aggressiven/dissozialen Verhaltens sowie des Gesamt-T-Werts im CBCL mit absoluten Cortisolwerten und Stressreaktionsbereitschaft der Kinder untersucht.

Hypothese X

Prosoziales Verhalten (SDQ) korreliert positiv mit morgendlichen Cortisolwerten und negativ mit der Stärke der Stressreaktionen auf beide Stressoren.

Hypothese XI

Variablen zum sozioökonomischen Status korrelieren negativ mit basalen und morgendlichen Cortisolwerten in beiden Gruppen.

Hypothese XII

Peri- und postnatale Risikofaktoren korrelieren mit erhöhten basalen Cortisolwerten in beiden Gruppen.

5 Methoden

5.1 Variablen und Untersuchungsmethoden

Variablen zur Aktivität der HPA-Achse

Variable: basale Aktivität der HPA-Achse:

Methode: Messung des Cortisolspiegels im Speichel des Kindes mittels Lumineszenz Immunoassay und Luminometer (siehe Beschreibung der Cortisolmessung) an drei Zeitpunkten. Zwei morgendliche Werte wurden gleich nach dem Aufstehen und um 9 Uhr gemessen, um den Einfluss der CAR, die 30-90 Minuten nach dem Aufstehen auftritt, auf die Cortisolwerte zu vermeiden. (Toernhage et al., 2009). Neben der CAR stellen morgendliche Cortisolwerte zuverlässige biologische Marker für die basale

Funktion der HPA-Achse dar (Toernhage, 2009, Pruessner et al. 1997, Wuest et al. 2000).

1. **Cortisolspiegel Basal (ng/ml)**: nach dem Aufstehen, an zwei aufeinanderfolgenden Arbeitstagen gemessen, Mittelwert aus diesen zwei Cortisolwerten wird errechnet; metrische Variable; im Kolmogorov-Smirnov-Test normal verteilt;
Bedingt durch die Tatsache, dass die basalen Cortisolwerte aus Speichelproben errechnet wurden, die Eltern selbst an zwei aufeinanderfolgenden Tagen nach genauer Instruktion bei ihren Kindern abnehmen mussten, fehlten 33% der Proben. Aus zwei Cortisolwerten wurde der Mittelwert errechnet, außer bei vier Kindern, bei denen nur eine Probe zur Verfügung stand. Für die statistischen Berechnungen werden 40 basale Cortisolwerte von gesunden Kindern und 19 basale Cortisolwerte von ADHS-Kindern berücksichtigt.
2. **Cortisolspiegel (ng/ml) des Kindes (K1) und der Mutter (M1)** um 9 Uhr morgens am Untersuchungstag nach ca. 20 Minuten Ruhe; metrische Variablen; im Kolmogorov-Smirnov-Test normal verteilt;
Die Daten zu morgendlichen Cortisolwerten stehen für 40 Jungen mit ADHS und 47 gesunde Jungen sowie für ihre Mütter zur Verfügung. Proben von zwölf Jungen mit ADHS fehlten (5%).
3. **Cortisolspiegel (ng/ml) des Kindes um 12:30 (K6)**, 60 Minuten nach dem letzten Stressor, nach einem gemeinsamen ruhigen Spiel mit der Mutter; metrische Variable; im Kolmogorov-Smirnov-Test normal verteilt;
Für die Analyse stehen Daten zu Cortisolwerten um 12:30 für 38 Jungen mit ADHS und 47 gesunde Jungen zur Verfügung. In der ADHS-Gruppe fehlten damit 9,5% der Daten.

Cortisolwert (ng/ml)	ADHS Gruppe (N=19/38/40)			Kontrollgruppe (N=47)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
Cortisol Basal	3,0	3,7	5,3	2,6	4,2	5,5
Cortisol K1	1,0	1,4	1,6	1,6	2,0	2,5
Cortisol K6	0,8	1,1	1,7	1,1	1,5	1,9
Cortisol M1	1,8	2,3	3,9	2,6	3,7	5,1

Tab.1 Absolute Cortisolwerte im Gruppenvergleich

Variable: Reagibilität der HPA Achse:

Methode: Messung des Cortisolspiegels im Speichel des Kindes an vier weiteren Messzeitpunkten und Berechnung von folgenden Variablen:

- Morgendlicher Cortisolabfall, als relative Differenz zwischen den basalen Cortisolwerten und K1 um 9 Uhr nach der folgenden Formel:

$$1. \text{ Relative Differenz (RD Basal-K1)} = ((K1 - K \text{ Basal}) / K \text{ Basal}) \times 100\%$$

Wie oben schon erwähnt tritt 30-90 Minuten nach dem Aufstehen ein morgendlicher Peak, der hier nicht erfasst wurde. Danach fällt der Cortisolspiegel in den ersten zwei bis drei Stunden nach dem Aufstehen ziemlich rasant ab. Hier können die basalen Werte mit den Cortisolwerten um 9 Uhr verglichen werden, um diesen morgendlichen Cortisolabfall zu erfassen.

Da der basale Wert mit dem Cortisolabfall korreliert, werden relative Differenzen berechnet: Es stehen Daten von 19 Jungen mit ADHS und 40 gesunden Jungen zur Verfügung.

- Cortisolmessung nach dem emotional-bindungsspezifischen Stressor (K2) (Geschichtenergänzungsverfahren). Hier wird die relative Differenz der zwei Cortisolwerte (K1 und K2) nach folgender Formel berechnet:

$$2. \text{ Relative Differenz (RDK1-K2)} = ((K2 - K1) / K1) \times 100\%$$

Das Geschichtenergänzungsverfahren (GEV-B) (Gloger-Tippelt & König, 2007) wird als ein emotionaler aber auch bindungsspezifischer Stressor verwendet. Dieses Verfahren dauert zwischen 20 und 30 Minuten. Bei allen Kindern wurde der Cortisolwert ca. 1-3 Minuten nach dem Test gemessen (K2). Zusätzlich wurde bei 46 Jungen (16 mit ADHS und 30 gesunden Jungen) Cortisol auch 30 Minuten nach dem Test gemessen (K3), um die womöglich später eingesetzte Stressreaktion zu erfassen. Nur bei vier Jungen (zwei mit ADHS und zwei gesunden) war dieser Wert etwas höher als der Wert gleich nach dem Test. Auch Hatzinger et al. (2007) zeigten, dass die höchsten Cortisolwerte bei einem ähnlichem Verfahren wie das GEV-B 10-35 Minuten nach dem Beginn der Testung auftreten.

Für die Betrachtung der Stressreaktion auf das GEV-B werden demzufolge zwei Cortisolwerte verwendet: der Anfangswert (K1) und der Cortisolwert gleich nach dem Test (K2). Da der Anfangswert K1 sich zwischen den zwei Hauptgruppen signifikant unterscheidet, werden keine absoluten Werte verglichen, sondern die für jedes Kind errechnete relative Differenz (RD). Damit ist der prozentuelle Anstieg bzw. Abfall des Cortisolwerts im Bezug auf das GEV-B angegeben. Die Daten von 38 Jungen mit ADHS und 46 gesunden werden für die Analyse verwendet.

- Cortisolmessung vor (K3), 0 Minuten (K4) und 30 Minuten (K5) nach dem kognitiven-
psychosozialen Stressor (vergleiche Trier Social Stress Test-C) (Kirschbaum et al. 1992;
Kudielka & Buske-Kirschbaum, 2004). Hier wird sowohl die relative Differenz der
Cortisolwerte vor und direkt nach dem Stressor berechnet als auch die gesamte
Cortisolausschüttung anhand der AUC (area under the curve) für die drei Werte mit
Referenz zu Null geschätzt:

$$3. \text{ Relative Differenz (RD K3-K4)} = ((K4-K3)/K3) \times 100\%$$

$$4. \text{ AUC-GES} = (X2 + X1) \times (T2 - T1) / 2 + (X3 + X2) \times (T3 - T2) / 2$$

wobei X1,2,3 die unterschiedlichen Cortisolwerte (K3, K4 und K5) darstellen und T1,2,3 die Zeitpunkte der Messung (0 Minuten, 45 Minuten und 75 Minuten). (vgl. Pruessner et al. 2003, Wuest et al. 2000, Freitag et al. 2009)

Als kognitiver Stressor wurden in dieser Studie der non-verbale Intelligenztest (Columbia Mental Maturity Scale – CMMS, Burgermeister et al., 1999) sowie vier ausgewählte Aufgaben aus der Kaufmann-Testbatterie für Kinder (Kaufmann-Assessment Battery for Children, K-ABC, Melchers&Preuß, 1991) eingesetzt. Nach der Metaanalyse von Dickerson&Kemeny (2004) zeichnen sich besonders effektive psychosoziale Stressoren dadurch aus, dass sie vom Probanden als unkontrollierbar wahrgenommen werden (z.B. Stellen von unlösbaren Rechenaufgaben) und die Leistungen von einer dritten Person beurteilt werden (z.B. Lösen von Rechenaufgaben unter Videoaufzeichnung und/oder Anwesenheit eines beurteilenden Untersuchers). Deswegen wurde allen Kindern mitgeteilt, dass die gesamte Testung auf Video mit zwei Kameras aufgenommen wird, was die Effektivität eines Stressors verstärkt. Direkt vor der kognitiven Testung wurde eine Speichelprobe für die Messung des Cortisols K3 entnommen. Bei 49 Kindern stehen die Daten zu diesem Wert zur Verfügung. Für die restlichen 33 Kinder fehlte dieser Wert, sodass der niedrigere von den zwei morgendlichen Werten (K2 oder K1) als Pre-Test Cortisolwert verwendet wurde. Bei 25 von diesen Jungen war es der Cortisolwert K2 und bei acht, die auf das GEV-B eindeutig mit Cortisolanstieg reagiert hatten, wurde der Anfangswert K1 als Pre-Test Cortisolwert verwendet. Bei sechs Jungen fehlten alle drei Werte und diese wurden für diese Berechnungen nicht berücksichtigt.

AUC-Gesamt (area under the curve) der Stress-Zeit Achse zwischen K3 und K4 sowie K4 und K5 spiegelt die Gesamtcortisolausschüttung während und nach dem kognitiven Test wieder. Die AUC wird normalerweise mit der sogenannten Trapezoid-Regel mit

Referenz zu Null berechnet. Das bedeutet, dass zwischen zwei Zeitpunkten ein linearer Verlauf der Kurve angenommen wird. Die zwei Verfahren dauerten gemeinsam zwischen 40 und 50 Minuten. Bei allen Kindern wurde der Cortisolwert ca. 1-3 Minuten nach den beiden Tests gemessen (K4) sowie nach 30 Minuten (K5), um die zeitliche Komponente der Stressreaktion zu erfassen. Für die letzten zwei Cortisolwerte (K4 und K5) stehen Daten von 81 Jungen (35 ADHS und 46 gesunde) zur Verfügung.

Bis auf die AUC-GES, sind die Reagibilitätsvariablen (RD Basal-K1, RD K1-K2 und RD K3-K4) im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normal verteilt;

Stressreaktions variable	ADHS Gruppe (N=19/36)			Kontrollgruppe (N=36/40)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
RD (K Basal-K1)	-71,1%	-66,0%	-54,0%	-66,8%	-51,0%	-1,2%
RD (K1-K2)	-36,2	-19,7%	+23,6%	-58,6%	-46,2%	-26,6%
RD (K3-K4)	+15,9%	+34,8%	+82,4%	-8,0%	+36,4%	+96,2%
AUC-GES (K3-K5)	78,2	90,6	126,9	89,2	113,3	151,0

Tab.2. Reagibilitätsvariablen im Gruppenvergleich

In Anlehnung an einige vorherige Studien (VanWest et al., 2009; Shin et al., 2007) werden hier alle Jungen in zwei Gruppen unterteilt: die so genannten ‚responders‘, die eine echte Stressreaktion (Cortisolanstieg) zeigen, und die ‚non-responders‘, bei denen ein Cortisolabfall auftritt. Hier werden allerdings nur die Kinder als ‚responders‘ bezeichnet, bei denen ein mindestens 10% relativer Anstieg im Cortisolwert auftritt, um die Fälle auszuschließen, bei denen der Cortisolanstieg möglicherweise nur durch Messabweichung entstanden ist (siehe Instrumentenbeschreibung, CV<8%). Diese zusätzliche Analyse wird jeweils für den emotionalen und den kognitiven Stressor durchgeführt.

Variablen zur ADHS-Diagnostik

Variable: ADHS-Diagnose des Kindes (incl. Komorbiditäten):

Methode: Symptomkriterien für hyperkinetische Störungen nach dem Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD 10 und DSM IV (DISYPS-KJ) (Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002)

- Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS), ausgefüllt von Eltern und LehrerInnen/ErzieherInnen
- Screening-Bogen für Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen (ADHS-Bogen KIDS 1) (Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002), ausgefüllt von Eltern und

LehrerInnen/ErzieherInnen

- Diagnose-Checkliste für hyperkinetische Störungen (DCL-HKS) (Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002)
- Conners' Rating Scales - Revised (CRS-R), deutsche Version (Conners, Erhardt, & Sparrow, 1999b)
- Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL / 4-18), deutsche Version (Döpfner et al. 1998)
- Fragebogen zu Stärken und Schwächen des Kindes (Strength and Difficulties Questionnaire - SDQ), deutsche Version (Goodman, 2001; Woerner et al., 2002)

Variable: ADHS-Symptomatik des Kindes

Methode: Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS; Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002), ausgefüllt von Eltern und LehrerInnen/ErzieherInnen. Anhand des Bogens werden vier metrische Variablen gebildet, die den Ausprägungsgrad der Symptome darstellen: Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität, Impulsivität und Gesamt-ADHS-Symptomatik (siehe auch Beschreibung der Instrumente und Ergebnisstil).

FBB-HKS Kennwert	ADHS Gruppe (N=41)			Kontrollgruppe (N=43)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
Aufm.störung	1,16	1,50	2,10	0,11	0,33	0,77
Hyperaktivität	0,43	1,10	1,86	0,00	0,00	0,29
Impulsivität	0,5	1,25	2,25	0,00	0,25	0,75
Gesamt-ADHS	0,95	1,50	1,73	0,05	0,20	0,53

Tab.3. Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik nach Lehrer-/Erzieherurteil im Gruppenvergleich

FBB-HKS Kennwert	ADHS Gruppe (N=40)			Kontrollgruppe (N=45)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
Aufm.störung	1,33	1,79	2,20	0,39	0,56	1,00
Hyperaktivität	0,61	1,07	1,82	0,00	0,29	0,57
Impulsivität	1,25	1,75	2,50	0,25	0,75	1,13
Gesamt-ADHS	1,27	1,55	1,90	0,35	0,50	0,75

Tab.4. Ausprägungsgrad der ADHS-Symptomatik nach Elternurteil im Gruppenvergleich

Variable: Externalisierendes Verhalten

Methode: Elternfragebogen über das Verhalten von Kindern und Jugendlichen (CBCL / 4-18; Child Behavior Checklist) (Döpfner et al. 1998) mit folgenden metrischen Variablen:

- Skala soziale Probleme
- Skala dissoziales Verhalten
- Skala Aggressivität
- T-Wert externalisierendes Verhalten
- Gesamt T-Wert CBCL

CBCL Variable	ADHS Gruppe (N=41)			Kontrollgruppe (N=45)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
Soz. Probleme	2,0	3,0	5,0	0,0	0,0	1,0
Dissoz. Verh.	0,5	2,0	4,5	0,0	1,0	1,0
Aggressivität	8,0	15,0	20,0	3,0	7,0	8,0
T-Wert Ext.	54,0	65,0	69,0	46,0	53,0	56,0
Gesamt T-Wert	59,5	65,0	71,5	52,0	57,0	62,0

Tab.5. Ausprägungsgrad des externalisierenden Verhaltens im Gruppenvergleich

Variable: Prosoziales Verhalten

Methode: Fragebogen zu Stärken und Schwächen des Kindes (Strength and Difficulties Questionnaire - SDQ) (Goodman, 2001; Woerner et al., 2002) mit der Skala ‚Prosoziales Verhalten‘ als metrische Variable.

- ADHS-Gruppe (N=42): Median=7,0; 25.Perc.=5,0; 75.Perc.=8,25
- Kontrollgruppe (N=45): Median=8,0; 25.Perc.=7,0; 75.Perc.=10,0

Variablen zur Bindungsuntersuchung

Variable: Bindungsrepräsentation des Kindes

Methode: Geschichten-Ergänzungs-Verfahren (GEV-B)(Gloger-Tippelt&König, 2007)

Kategoriale Variable, vier Bindungsrepräsentationen des Kindes: sicher, unsicher-vermeidend, unsicher-ambivalent und desorganisiert;

Bindungsrepräsentation des Kindes					
		Kontrollgruppe Häufigkeit	Kontrollgruppe Prozent	ADHS-Gruppe Häufigkeit	ADHS-Gruppe Prozent
Gültig	Sicher	13	27,7%	9	21,4%
	Vermeidend	15	31,9%	20	47,6%
	Desorganisiert	17	36,2%	11	26,2%
	Gesamt	45	95,7%	40	95,2%
Fehlt		2	4,3%	2	4,8%
Gesamt		47	100,0%	42	100,0%

Tab.6. Verteilung der Bindungskategorien des Kindes im Gruppenvergleich

Variable: Bindungsrepräsentation der Mutter

Methode: Adult Attachment Projective (AAP) (George&West, 2001; 1997)

Kategoriale Variable, vier Bindungsrepräsentationen der Mutter: autonom/sicher, distanziert, verstrickt und unverarbeitete Trauma (unresolved);

Bindungsrepräsentation der Mutter					
		Kontrollgruppe Häufigkeit	Kontrollgruppe Prozent	ADHS-Gruppe Häufigkeit	ADHS-Gruppe Prozent
Gültig	Autonom	6	14,3%	16	34,0%
	Distanziert	7	16,7%	5	10,6%
	Verstrickt	10	23,8%	6	12,8%
	Unresolved	16	38,1%	16	34,0%
	Gesamt	39	92,9%	43	91,5%
Fehlt		3	7,1%	4	8,5%
Gesamt		42	100,0%	47	100,0%

Tab.7. Verteilung der Bindungskategorien der Mutter im Gruppenvergleich

Variablen zur Traumauntersuchung

Variable: Traumatische Erlebnisse des Kindes

Methode: Lifetime Incidence of Traumatic Events - Parent Form (LITE-P) (Greenwald, 1999) Zusätzlich wurde in einem semi-strukturierten anamnestischen Interview auf die traumatischen Erlebnisse des Kindes eingegangen und der Fragebogen ergänzt.

Anhand des Fragebogens werden drei metrische Variablen berechnet (siehe Instrumentenbeschreibung), die das Gesamtscore des Polytraumas (PT) sowie das Score der interpersonal (IPE) und non-interpersonal Events (nIPE) darstellen.

Trauma-Score	ADHS Gruppe (N=65)			Kontrollgruppe (N=47)		
	25.Perz.	Median	75.Perz.	25.Perz.	Median	75.Perz.
PT	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0
IPE	0,0	0,0	1,0	0,0	0,0	0,0
nIPE	1,0	2,0	2,0	0,75	1,0	2,0

Tab.8. Verteilung der traumatischen Erlebnisse des Kindes im Gruppenvergleich

Variable: PTBS-Symptome des Kindes

Methode: Elternfragebogen für posttraumatische Belastungen bei Kindern (PROPS) (Greenwald, 2000 & 1999a)

Metrische Variable als Summe des Ausprägungsgrades einzelner PTBS-Symptome (siehe Instrumentenbeschreibung)

- ADHS-Gruppe (N=66): Median=18,0; 25.Perc.=12,25; 75.Perc.=25,25
- Kontrollgruppe (N=46): Median=6,0; 25.Perc.=3,0; 75.Perc.=10,0

Variable: Kognitiver Stressor

Methode: K-ABC (Kaufman-Assessment Battery for Children) (Melchers & Preuß, 1991)
CMMS (Columbia Mental Maturity Scale) (Burgermeister et al., 1999)

Variable: Emotionaler / bindungsspezifischer Stressor

Methode: Geschichten-Ergänzungs-Verfahren (GEV-B)(Gloger-Tippelt&König, 2007)

Variable: peri- und postnatale Risikofaktoren

Methode: semistrukturiertes anamnestisches Interview mit der Mutter in Anlehnung an V Achse des multiaxialen Klassifikationsschemas nach WHO.

Folgende perinatale Risiko- bzw. Entwicklungsfaktoren werden in dieser Arbeit untersucht:

- Belastende psychische Faktoren während der Schwangerschaft (J/N)
- körperliche Beschwerden während der Schwangerschaft (z.B. vorzeitige Wehen, Hyperemesis) (J/N)
- Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft (J/N)
- Vorherige Fehlgeburten (J/N)
- Geburtsart (vaginal/Seccio)
- Geburtskomplikationen (J/N)
- Regulationsstörung im Säuglingsalter (J/N)
- Trotzanfälle im Kleinkindesalter (keine/leicht oder mäßig/stark)
- Chronische somatische Erkrankungen (J/N)

Alle Variablen sind kategorial und werden wie dargestellt dichotom kodiert (siehe auch Ergebnisteil).

Kontrollvariable 1: Psychosoziale Parameter

Methode: Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation (Brisch, 2000)

Siehe auch Soziodemographische Daten

Kontrollvariable 2: Alter des Kindes

Methode: Anamnestisches Interview

5.2 Beschreibung der Instrumente zur Datenerhebung und -auswertung

5.2.1 Untersuchung der HPA-Achse

Die Bestimmung des Cortisols im Speichel hat sich als eine valide Methode zur Bestimmung der Stressreaktion bzw. der basalen Funktion der HPA Achse von Erwachsenen und Kindern erwiesen (Kirschbaum, Read, & Hellhammer, 1992). Cortisolwerte im Speichel korrelieren gut mit Werten im Serum und steigen nach einem Stressor sogar etwas schneller an.

Zur Untersuchung der basalen HPA-Achsen-Aktivität habe ich mich für die Cortisolwerte gleich nach dem Aufstehen entschieden, um die Interaktion mit der CAR zu vermeiden, die bei ca. 40-60% der Kinder in diesem Alter schon ausgeprägt ist (Freitag et al., 2009). Die Eltern wurden genau instruiert, die Speichelentnahme innerhalb von 5-10 Minuten nach dem Aufstehen, vor dem Frühstück, Zähneputzen oder sonstigen Aktivitäten durchzuführen. Die Speichelproben wurden an zwei aufeinanderfolgenden Arbeitstagen entnommen, da alle an der Studie teilnehmenden Kinder ungefähr zur gleichen Uhrzeit an Arbeitstagen aufstehen mussten (Schul- bzw. Kindergartenbesuch). Dadurch wurde der Effekt der Weckzeit auf die basalen Cortisolwerte minimiert. Der zweite Messzeitpunkt war am Untersuchungstag zwischen 8:45 – 9:15, ca. 2,5 h nach dem Aufstehen.

Die Reagibilität der HPA-Achse wurde bei allen Kindern anhand der Cortisolveränderungen nach zwei unterschiedlichen Stressoren, einem emotionalen und einem kognitiven, untersucht. Dieses Design lehnt sich auf den standardisierten psychosozialen Stressortest für Kinder zwischen acht und vierzehn Jahren an (Trier Social Stress Test for Children TSST-C) ((Kirschbaum et al. 1993; Kudielka et al. 2004), der eine ausreichende psychologische und physiologische Stressreaktion auslöst (siehe auch Dickerson&Kemeny 2004). Da Kinder in unserer Stichprobe jünger waren und es für diese Altersgruppe noch keinen validierten Stressortest gibt, verwendeten wir ähnliche, etwas an das Alter der Kinder angepasste Stressoren. Im TSST-C Test bekommen Kinder nach einer fünf minütigen Vorbereitung den Anfang einer Geschichte erzählt, die sie dann vor einem Publikum möglichst aufregend zum Ende führen sollen. Im Anschluss werden sie aufgefordert verschiedene arithmetische Aufgaben zu lösen. Ähnlich wie in diesem Test, mussten Kinder in unserer Studie fünf standardisierte bindungsspezifische Geschichten ergänzen (siehe Geschichtenergänzungsverfahren) und vor dem Untersucher und den aufnehmenden Kameras spielen und erzählen. Anschließend wurden sie mit einem kognitivem Stressor

konfrontiert, der aus einem Intelligenztest (Columbia Mental Maturity Scale) und vier Untertests aus dem K-ABC Intelligenztest bestand.

Der Metaanalyse von Dickerson et al. (2004) nach, zeichnen sich besonders effektive psychosoziale Stressoren dadurch aus, dass sie vom Probanden als unkontrollierbar wahrgenommen werden (z.B. Stellen von unlösbaren Rechenaufgaben) und die Leistungen von einer dritten Person beurteilt werden (z.B. Lösen von Rechenaufgaben unter Videoaufzeichnung und/oder Anwesenheit eines beurteilenden Untersuchers) (Dickerson and Kemeny, 2004). Diese beiden Bedingungen wurden in unserem Untersuchungsdesign erfüllt. In derselben Metaanalyse zeigte sich, dass Cortisolausschüttung etwas zeitversetzt zum akuten Stressor einsetzt und ihren Höhepunkt erst nach 20-40 Minuten erreicht (vgl. auch Gunnar&Quevedo, 2007). Der emotionale Stressor dauerte etwa 20-30 Minuten und die kognitive Testung ca. 45 Minuten. Dementsprechend wurden Cortisolwerte vor dem jeweiligen Stressor sowie 0 Minuten bzw. 30 Minuten danach gemessen.

Die Untersuchung fing für alle Kinder um 8:30 an und hatte einen identischen zeitlichen Ablauf, damit die Cortisolwerte zwischen den Kindern auch über die Zeit vergleichbar bleiben.

Gewinnung und Analyse der Speichelproben

Die Speichelproben der Kinder und deren Müttern wurden mit Salivetten der Firma Sarstedt gewonnen, durch mindestens einminütiges Kauen auf einer Watterolle der Salivette. Da die Stressantwort durch Nahrungsaufnahme, Zähneputzen etc. beeinflusst wird (Foley&Kirschbaum, 2010), durften die Probanden 30 Minuten vor Speichelprobenentnahme nicht essen, trinken, Kaugummi kauen oder Zähne putzen, um mögliche Kontaminationen des Speichels zu vermeiden. Die Salivetten wurden bis zur Analyse auf -20 C° gelagert.

Die Cortisolspiegel im Speichel wurden mit einem kompetitiven Lumineszenzimmunoassay und einem Luminometer im endokrinologischen Labor der Medizinischen Poliklinik IV der LMU bestimmt (Cortisol Saliva LIA, IBL-Assay (RE62011) Hamburg). Mit diesem Test ist eine quantitative Bestimmung von Cortisol im menschlichen Speichel möglich. In jeder Speichelprobe wurde der Cortisolspiegel doppelt gemessen und ein Mittelwert ermittelt. Wenn die Abweichungen der Doppelmessungen über 8% (Variationskoeffizient $CV < 8\%$) lagen, wurde die betroffene Probe bei der nächsten Auswertung erneut bestimmt. Die analytische und funktionelle Sensitivität des Testverfahrens ist sehr hoch, bei einer unteren Nachweisgrenze von 0,03 ng/ml Cortisolkonzentration in einer 50 Mikroliter Speichelprobe. Die Intra Assay Variation wird mit 4.5, 2.5 und 1.9% bei Cortisolkonzentrationen von 1.07, 6.59 und 26.30 ng/ml ($n=20$) und die Inter Assay Variation mit 4.3, 4.7 und 3.6% bei Cortisolkonzentrationen von 2.58, 10.62, 27.30 angegeben ($n=10$).

5.2.2 Geschichtenergänzungsverfahren (GEV-B)

Das so genannte Geschichtenergänzungsverfahren (GEV-B) wurde in Anlehnung an Carol George (1994) und Inge Bretherton (1998) von Gloger-Tippelt&König (2007) modifiziert, ins deutsche übersetzt

und an der deutschen Stichprobe validiert. Es dient zur Feststellung der Bindungsqualität auf der Repräsentationsebene (König, 2001):

Im GEV-B ergänzen die Kinder im Puppenspiel standardisierte Geschichten, die durch den Spielleiter begonnen und ihnen vorgespielt wurden. Die Kinder suchen sich eine angenommene Familie aus und spielen mit dieser Familie die Szenen durch. Insgesamt gibt es fünf verschiedene Geschichten, in denen es um körperliche Verletzung, kindliche Ängste, Trennung und Wiedervereinigung geht. Durch die Inhalte der Szenen werden bindungsrelevante Themen angesprochen, die das Bindungssystem der Kinder auf Repräsentationsebene aktivieren sollen. Anhand der Art und Weise wie die Kinder symbolhaft den Umgang mit Bedürfnissen wie Trost, Nähe und Wunsch nach Bindung darstellen, kann nach einem bestimmten Auswertungsschema die Bindungsqualität des Kindes auf Repräsentationsebene reliabel und valide bestimmt werden, einschließlich der Unterklassifikation für „ungelöstes Trauma oder Verlust“ bzw. Desorganisation.

Das Verfahren wurde von trainierten Untersuchern durchgeführt und von einem blinden reliablen Rater ausgewertet. Jedes zehnte Video wurde von einem zweiten blinden Rater ausgewertet mit einer inter-Rater-Übereinstimmung von Cohens Kappa $\kappa=0,80$. Auf dieser Art wurde jedem Kind eins der vier Bindungsqualitäten – sicher, unsicher-vermeidend, unsicher-ambivalent oder desorganisiert- zugeteilt.

5.2.3 Adult Attachment Projective Test (AAP)

Mit diesem Test wurde die Bindungsrepräsentation der Mütter und Väter untersucht (George & West, 2001; 1997). Beim Adult Attachment Projective Test werden dem Probanden acht Bilder vorgelegt. Diese Bilder sind spärlich ausgestattete Zeichnungen. Durch die sparsame Ausschmückung der Zeichnung soll die Bindungsrepräsentation des Betrachters aktiviert werden. Der Proband wird aufgefordert, zu diesen Bildern jeweils ein Narrativ zu erzählen. Auf den schemenhaften Bildern werden Inhalte wie Tod, Unfall, Einsamkeit und Verlust dargestellt. Es sollen durch Projektion bindungsrelevante Themen wie Wunsch nach Verbundenheit, Trost, Nähe und emotionaler Sicherheit angesprochen werden. Anhand der Kohärenz der sprachlichen Darstellung und der Inhalte der geschilderten Narrative kann die Bindungsrepräsentation des Erwachsenen einschließlich der Unterkategorie für „ungelöstes Trauma und Verlust“ (unresolved trauma) untersucht werden.

Das Verfahren wurde von trainierten Untersuchern durchgeführt und von einem blinden reliablen Rater ausgewertet. Jedes zehnte Video wurde von einem zweiten blinden Rater ausgewertet mit einer inter-Rater-Übereinstimmung von Cohens Kappa $\kappa=0,78$. Auf dieser Art wurde jeder Mutter eins der vier Bindungsqualitäten – sicher/autonom, unsicher-distanziert, unsicher-verstrickt oder ‚ungelöstes Trauma‘- zugeteilt.

5.2.4 K-ABC (Kaufman-Assessment Battery for Children)

Der K-ABC (Kaufman-Assessment Battery for Children, deutschsprachige Fassung von P. Melchers

und U. Preuß (1991)) ist eine Testbatterie zur Testung kognitiver Fertigkeiten bei Kindern im Altersbereich von 2,6 bis 12,5 Jahren. Da der K-ABC in dieser Studie in erster Linie als kognitiver Stressor verwendet wurde, wurden in dieser Studie nur vier Aufgaben verwendet: Zahlennachsprechen, Dreiecke, Wortreihe und Rechnen. Die vier Aufgaben eignen sich aber alle für die Altersgruppe von vier bis neuen Jahren und erfassen ganzheitliches und einzelheitliches Verarbeiten sowie Aufmerksamkeitsspanne und Kurzzeitgedächtnis. Somit konnte lediglich eine grobe Einschätzung über das Leistungsvermögen des Kindes vorgenommen werden.

5.2.5 Columbia Mental Maturity Scale (CMMS)

Die Columbia Mental Maturity Scale (CMMS;) wurde in der amerikanischen Urfassung 1954 als sprachfreier Test für drei bis zwölfjährige normalentwickelte und behinderte Kinder veröffentlicht. In dieser Studie wurde die CMMS als Einzeltest der deutschen Fassung - TBGB (Testbatterie für geistig Behinderte, Bondy et al. 1969, Burgemeister et al. 1998) und die Normentabelle für normalentwickelte Kinder (Eggert, 1972) benutzt. Einerseits wurde dieser Test als kognitiver Stressor verwendet, andererseits zum Ausschluss einer möglichen Minderbegabung.

5.2.6 Fragebögen

Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen (FBB-HKS)

Der Fremdbeurteilungsbogen für Hyperkinetische Störungen ist Bestandteil des Diagnostik-Systems für Psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD 10 und DSM IV (DISYPS-KJ) (Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002). Er umfasst in 20 Items die ADHS-Symptomkriterien nach ICD 10 und DSM IV und wird in dieser Studie sowohl von Lehrern/Erziehern als auch von Eltern ausgefüllt. Zu jedem der drei Leitsymptomen wird ein Score wie folgt gebildet: aus neun Items zur Aufmerksamkeitsstörung mit vier Ausprägungs- und Belastungsgraden wird ein Mittelwert gebildet; zur Überaktivität sind es sieben Items und zur Impulsivität vier. Jedes Item beinhaltet eine Aussage zum Verhalten des Kindes und die Eltern/Lehrer/Erzieher müssen ankreuzen, inwieweit diese zutreffend ist. Dieser Bogen wird hier zur Beurteilung der ADHS-Leitsymptome bei allen Kindern eingesetzt.

Child Behavior Checklist (CBCL) / 4-18

Die Child Behavior Checklist in der deutschen Fassung für Kinder und Jugendliche im Alter von 4-18 Jahren (Döpfner et al., 1998) erfasst die Einschätzungen von Eltern hinsichtlich der Kompetenzen und Probleme ihrer Kinder. Die Auswertung dieses Fragebogens umfasst drei Kompetenzskalen (Aktivität, soziale Kompetenz und Schule) und acht beurteilungsübergreifende Syndrome (Sozialer Rückzug, Körperliche Beschwerden, Angst/Depressivität, Soziale Probleme, Schizoid/Zwanghaft, Aufmerksamkeitsstörung, Dissoziales Verhalten, Aggressives Verhalten). Aus den Syndromskalen werden Skalen zu externalisierendem Verhalten sowie ein Gesamtwert für Problemverhalten gebildet.

Lifetime Incidence of Traumatic Events – Parent Form (LITE – P)

Mit diesem Fragebogen von Greenwald (1999) werden von den Eltern Angaben erhoben, welche traumatischen Erfahrungen ihre Kinder in der Vergangenheit gemacht haben. Dabei umfasst der

Fragebogen alle Bereiche, in denen potentiell traumatische Ereignisse vorkommen können, wie etwa Naturkatastrophen, Unfälle verschiedenster Art sowie Traumaerfahrungen im Beziehungskontext, wie körperliche, sexuelle oder emotionale Gewalterfahrung und multiple Trennungserfahrungen. Der Bogen besteht aus 16 Items, die nach Nillson und Gustaffson (Nillson et al., 2010; Gustaffson et al., 2008) in traumatische Erfahrungen im Beziehungskontext (sieben Items, z.B. ‚körperliche Gewalt von einer anderen Person erfahren, Zeuge körperlicher Gewalt gewesen‘) und ohne Beziehungskontext (acht Items, z.B. schwere Erkrankung erlebt, Feuer erlebt‘) unterteilt werden können. Das letzte Item ist ‚sonstiges‘ und wurde je nach Kontext den Beziehungstraumata oder nicht-Beziehungstraumata zugeteilt.

Für jedes Item wurde die Frage positiv oder negativ beantwortet. Der Fragebogen erfasst auch das Alter des Kindes beim Auftreten des traumatischen Ereignisses, die Häufigkeit sowie wie sehr das Kind von dem Ereignis damals und heute beunruhigt wurde/ist. In dieser Studie wird nur das Vorkommen der Ereignisse analysiert, da diese Variable in den oben genannten Studien gut untersucht wurde.

Elternfragebogen für posttraumatische Belastungen bei Kindern (PROPS)

Beim PROPS werden die Eltern in 32 Items zu Symptomen einer PTBS bei ihrem Kind befragt. Die Stärke der Symptome wird in einer dreistufigen Skala beurteilt (0-3). Das Gesamtscore von über 14 wird als klinisch auffällig bewertet und korreliert stark mit dem Vorhandensein einer PTBS. (Grünewald, 2000; Grünewald & Rubin, 1999; Wiedemann & Grünewald, 2000)

Fragebogen zu Stärken und Schwächen des Kindes (Strength and Difficulties Questionnaire - SDQ)

Der SDQ (Goodman, 2001; Goodman, Ford, Simmons, Gatward, & Meltzer, 2000; Woerner et al., 2002) ist ein kurzer Fragebogen zum Screening von Verhaltensauffälligkeiten bei 4 – 16 Jahre alten Kindern. Er besteht aus 25 Merkmalen von Verhaltensauffälligkeiten, die sich auf fünf Subskalen verteilen. Vier Problemskalen behandeln emotionale Probleme, externalisierende Verhaltensauffälligkeiten, Hyperaktivität/Unaufmerksamkeit sowie Probleme mit Gleichaltrigen, während eine weitere Skala prosoziales Verhalten abfragt. Der SDQ besitzt eine hohe diskriminante Validität und eignet sich zusammen mit dem CBCL sehr gut als Hilfsmittel zur diagnostischen Abklärung von ADHS und bestehender Komorbiditäten.

Fragebogen zur Lebens- und Familiensituation

Die Fragen in diesem Fragebogen bilden die allgemeine Lebens- sowie Familiensituation der Eltern und Kinder ab. Es werden etwa Daten zum Bildungsstand, finanzieller Situation, beruflicher Ausbildung und beruflicher Tätigkeit, bisherigen Schwangerschaften und Geburten sowie einigen belastenden psychosozialen Faktoren erhoben. (Brisch, 2000)

Anamnestischer Bogen zu perinatalen Risikofaktoren und weiteren Entwicklungsfaktoren im Kleinkindesalter

In diesem Fragebogen wurden Daten zu Beschwerden/Komplikationen in der Schwangerschaft, vorherigen Fehlgeburten, Art und Komplikationen der Geburt, postnatalen Komplikationen sowie

Regulationsstörungen im Säuglingsalter, Fremdbetreuung in den ersten drei Lebensjahren, Stärke der Trotzanfälle im Kindesalter und bisherigen somatischen Erkrankungen erhoben.

5.3 Beschreibung der Stichprobe

Stichprobengröße

Die Studie wurde als Fall-Kontrollstudie durchgeführt. In der gesamten Studie wurden 117 Jungen mit ihren Eltern untersucht, wovon 67 Jungen mit ADHS und 50 gesunde Jungen. Zwei Kinder aus der Kontrollgruppe mussten wegen einer nachträglich festgestellten psychiatrischen Diagnose ausgeschlossen werden, vier Kinder mit ADHS-Symptomatik erhielten doch eine andere primäre Diagnose und vier Familien verweigerten die weitere Teilnahme an der Studie, was eine ‚Drop-Out‘ Rate von 6,8% ergibt.

Für die Analyse der HPA-Achse wurde von der gesamten Stichprobe eine Substichprobe von 42 Jungen mit ADHS-Symptomatik und eine Kontrollgruppe von 47 gesunden Jungen gezogen, da für die 18 in den ersten zwei Jahren untersuchten Jungen mit ADHS die Speichelproben fehlten. Dadurch reduzierte sich die endgültige Stichprobengröße für die Untersuchung der HPA-Achse auf insgesamt 89 Kinder und ihre Eltern.

Da sich die Hauptfragestellung dieser Arbeit auf die HPA-Achse bezieht, wird für die weiteren Analysen (z.B. soziodemographische Daten, klinische Stichprobenbeschreibung etc.) die Substichprobe von 89 Jungen benutzt. Nur für die Analyse der Häufigkeit der traumatischen Erlebnisse und PTBS-Symptomatik (Fragestellung III, Kapitel. 6.4) wird die gesamte Stichprobe von 110 Kindern benutzt.

Einschlusskriterien

- Untersuchungsgruppe:
Jungen im Alter von fünf bis neun Jahren mit der gesicherten Diagnose ADHS und ein Elternteil, welches die Hauptbezugsperson des Kindes darstellt. (Diese Studie soll sich ausschließlich auf Jungen und ihre Eltern konzentrieren, da die ADHS Störung mit besonderer Häufung bei Jungen diagnostiziert wird. Es ist zu erwarten, dass keine ausreichend großen Fallzahlen für Mädchen gefunden werden können, die mögliche Geschlechtsunterschiede in statistischen Analysen aufdecken könnten).
- Kontrollgruppe: Gesunde, altersentsprechend entwickelte Jungen im gleichen Alter und ein Elternteil

Ausschlusskriterien

- Untersuchungsgruppe:
 - Minderbegabung des Kindes
 - Andere kinderpsychiatrische Störungen, die keine Komorbidität darstellen z.B. frühe Entwicklungsstörungen
 - Mütter oder Väter, die der deutschen Sprache nicht mächtig sind

- Kontrollgruppe:
 - Kinderpsychiatrische Vordiagnosen
 - Aktuelle psychische Erkrankung der Eltern
 - Mütter oder Väter, die der deutschen Sprache nicht mächtig sind

Zusammensetzung der klinischen Stichprobe

In der ADHS-Gruppe mit 42 Jungen wurden folgende Diagnosen nach ICD-10 vergeben: 52,4% „Einfache Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung“ (F90.0), 19% „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ (F98.8) und 28,6% „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“ (F.90.1). Bei 59,5% der Jungen der ADHS-Gruppe lagen eine oder mehrere Komorbiditäten vor, davon 47,7% aus dem Kreis der sozialen Verhaltensstörungen, 16,6% aus dem Kreis der emotionalen Störungen des Kindesalters oder mit dem Verdacht auf PTBS (V.a.PTBS) und 11,9% mit umschriebenen Entwicklungsstörungen.

5.4 Rekrutierung der Patienten

Untersucht wurden eine Experimental- und eine ebenso große Kontrollgruppe aus Jungen im Alter zwischen fünf und neuen Jahren mit ihren Eltern. Die Kinder der Experimentalgruppe wurden im Zeitraum von 2007 bis 2011 entweder in kinderpsychiatrischen Schwerpunktpraxen für die Behandlung von Kindern mit ADHS in München rekrutiert oder von Kinderärzten und Psychologen zur Erstdiagnostik in die Ambulanz der Abteilung für pädiatrische Psychosomatik und Psychotherapie des Dr. von Haunersches Kinderspital überwiesen. Die klinische Diagnostik erfolgte nach dem Diagnostiksystem für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD 10 und DSM IV (DISYPS-KJ) (Görtz, Döpfner, & Lehmkuhl, 2002). Die Diagnose wurde immer von einer untersuchenden Ärztin (ich oder eine Kollegin) gestellt und vom leitendem Oberarzt und Kinderpsychiater überprüft. Nur Jungen mit der gesicherten ADHS-Diagnose wurden anschließend in die Studie aufgenommen. Ein Elternteil, das die primäre Hauptbezugsperson des Kindes darstellt, wurde mit dem Kind zur Untersuchung eingeladen. In der gesamten Stichprobe waren in drei Familien Väter die Hauptbezugspersonen des Kindes, sodass ich in meiner Arbeit aus statistischen Gründen nur die sich auf die Mutter beziehenden Ergebnisse berücksichtigt habe.

Die unauffälligen Kinder der Kontrollgruppe wurden 2010/2011 aus zwei Kindergärten und zwei Grundschulen in München rekrutiert. Alle Eltern wurden zu einem Fachvortrag zum Thema ‚Welchen Einfluss hat Eltern-Kind Bindung auf die Entwicklung des Kindes‘ eingeladen und bekamen den Studienablauf vorgestellt. Anschließend wurde ein Elternbrief mit der Einladung zur Studienteilnahme an alle Eltern verschickt. Die angemeldeten Eltern wurden telefonisch kontaktiert und über die Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie aufgeklärt. Mit den Familien, die die Ein- bzw.

Ausschlusskriterien erfüllten, wurde ein Untersuchungstermin vereinbart und die Untersuchung mit dem Kind und seiner Hauptbezugsperson an einem Arbeitstag in der jeweiligen Schule / Kindergarten durchgeführt. Kinder, bei denen im Rahmen der Untersuchung ein Ausschlusskriterium festgestellt wurde (z.B. ADHS-Symptomatik, psychiatrische Vordiagnose) wurden aus der Studie ausgeschlossen. Allen Eltern wurde ein Abschlussgespräch angeboten, in dem die Ergebnisse der Untersuchung geschildert wurden und die Eltern die Gelegenheit hatten, ihre Fragen zu stellen.

5.5 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung für jedes Kind fand in beiden Gruppen jeweils an einem Arbeitstag zwischen 8:30 und 12:30 statt. In einem Begrüßungsgespräch wurden Mutter und Sohn zunächst über den weiteren Ablauf informiert. Die Mütter bekamen hier die Gelegenheit, die Studieninformation zu lesen, Fragen zu stellen und mussten anschließend eine Einverständniserklärung unterschreiben. Die Jungen konnten in dieser Zeit ankommen, Fragen stellen und spielen, um eine s.g. Ruhephase vor der ersten Cortisolabnahme einzuhalten. Um ca. 9 Uhr wurden bei Mutter und Kind die ersten Speichelproben abgenommen. Anschließend durften sich Mutter und Kind verabschieden und ab dem Zeitpunkt fand die Untersuchung der Mutter und des Kindes separat statt.

Von mir oder einer ärztlichen Kollegin wurde am Anfang eine orientierende neurologische Untersuchung des Kindes durchgeführt und nach einer kurzen Pause das Geschichtenergänzungsverfahren durchgeführt. Alle Untersuchungsteile wurden zum Zweck der Auswertung und Diagnostik auf Video aufgenommen. Nach dem GEV-B durfte das Kind die zweite Speichelprobe abgeben und danach eine zehnminütige Brotzeit machen. Davor und danach durften weder die Kinder noch die Mutter etwas essen oder trinken (außer Wasser), um die Cortisolwerte nicht zu verfälschen. Nach einer halbstündigen Pause, in der die Jungen frei spielen durften, wurde die dritte Speichelprobe vor der kognitiven Testung abgenommen. Diese Aufgaben mussten unter Anwesenheit eines sich neutral verhaltenden Untersuchers sowie unter Videoaufzeichnung bearbeitet werden, um einen effektiven Stressor zu erzeugen (Siehe auch Dickerson et.al 2004). Der kognitive Stressor bestand aus einem non-verbalen Intelligenztest (Columbia Mental Maturity Scale) und vier Untertests aus dem K-ABC (Kaufman-Assessment Battery for Children) (Zahlennachsprechen, Dreiecke, Wortreihe und Rechnen). Unmittelbar nach Bearbeitung aller Aufgaben (45-50 Minuten) musste erneut ein Watteröhrchen vom Kind eingespeichelt werden. Nach 30 Minuten freiem Spiel wurde eine weitere Speichelprobe abgenommen, zur Beobachtung der Stressreaktion auch nach 30 Minuten. Die letzten 30 Minuten verbrachten Mutter und Kind gemeinsam in einem ruhigen Spiel. Anschließend, um ca. 12:30, wurde bei Mutter und Kind jeweils die letzte Speichelprobe abgenommen.

Parallel zur Untersuchung des Kindes, wurde mit der Mutter nach der Trennung vom Kind um ca. 9 Uhr erst einmal eine Anamnese durchgeführt, die bei Kindern mit ADHS selbstverständlich ausführlich war und bei Kontrollkindern eher orientierend. Im Anschluss wurden zwei Interviews durchgeführt, nämlich das Adult Attachment Projective (AAP) und das Care Giving Interview (CGI) (George et al. 1998). In

den nächsten 20-30 Min durften die Mütter mit dem Ausfüllen einiger Fragebögen (einschließlich der oben genannten) anfangen, bevor sie zum beschriebenen Mutter-Kind Spiel gingen.

Nach dem Mutter-Kind Spiel und der letzten Cortisolabnahme für Mutter und Kind wurde die Untersuchung abgeschlossen. Bei Mutter und Kind wurde jeweils ein Mundschleimhautabstrich zur genetischen Untersuchung abgenommen. Die Mütter bekamen noch zwei weitere Speichelnährchen für die Messung der basalen Cortisolwerte des Kindes einschließlich schriftlicher Anleitung. Sie wurden zusätzlich genau instruiert, wie sie an zwei aufeinanderfolgenden Arbeitstagen gleich nach dem Aufstehen die Proben zu entnehmen haben.

Viele Kinder mit ADHS mussten zur weiterführenden Diagnostik wieder eingeladen werden und wurden mit ihrem Eltern in der Ambulanz weiter betreut. Nach der Auswertung der Daten wurden auch die Eltern der Kontrollkinder zu jeweils einem 30-minütigem Gespräch im Kindergarten/Schule eingeladen, in dem die Ergebnisse besprochen wurden und eine Psychologin bzw. Ärztin für Fragen zur Verfügung stand. Das Beratungsgespräch wurde als Bonus für die Teilnahme an der Studie angeboten.

Die Untersuchungen der Kinder und ihrer Mütter wurden jeweils von mir und einer weiteren, für die Untersuchung trainierten Kollegin bzw. Doktorandin durchgeführt.

Zeit	Kind	Mutter
8:30	Spiel *(K1)	Studienaufklärung *(M1)
09:00	Orient. neurologische Untersuchung	Anamnese
09:15	GEV-B *(K2)	Anamnese
9:45	Brotzeit	Anamnese
10:00	Freies Spiel *(K3)	AAP
10:30	CMMS	CGI
11:00	K-ABC Aufgaben *(K4)	CGI
11:30	Freies Spiel *(K5)	Fragebögen *(M2)
12:00	Mutter-Kind Spiel *(K6)	Mutter-Kind Interaktion *(M3)
12:30	Ende	Ende

Tab.9 Zeitliche Übersicht des Untersuchungsablaufs für Mutter und Kind

* = Abnahme der Speichelprobe zur Cortisolmessung wie folgt:

K1: Cortisolwert des Kindes am Anfang der Untersuchung (ca. 9 Uhr)

K2: Cortisolwert des Kindes nach dem GEV-B (bindungsspez. Stressor)

K3: Cortisolwert des Kindes vor dem CMM+K-ABC (kognitiver Stressor)

K4: Cortisolwert des Kindes nach dem kognitiven Stressor

K5: Cortisolwert des Kindes 30 Minuten nach dem kognitiven Stressor

K6: Cortisolwert des Kindes nach 30 Minuten ruhiges Spiel mit der Mutter (ca. 12:30)

M1: Cortisolwert der Mutter am Anfang der Untersuchung (ca. 9 Uhr)

M2: Cortisolwert der Mutter vor dem Mutter-Kind Spiel

M3: Cortisolwert der Mutter 30 Minuten nach dem Mutter-Kind Spiel (ca. 12:30)

5.6 Statistische Auswertung

Alle statistischen Auswertungen werden mit dem Programm SPSS 19.0 für Windows durchgeführt.

Zunächst werden univariate Analysen durchgeführt, um einerseits potenzielle Störgrößen zu identifizieren, andererseits diejenigen unabhängigen Variablen zu selektieren, die im Rahmen einer anschließenden multivariaten Analyse auf ihre Effekte bezüglich der interessierenden abhängigen Variablen untersucht werden. Relevante Zusammenhangsstrukturen zwischen den potenziellen Einflussgrößen können jedoch zu Fehlschlüssen verleiten, wenn diese Variablen nicht in einem gemeinsamen Modell betrachtet werden. Entsprechend sind die univariaten Analysen bezüglich der Zusammenhänge nicht abschließend zu interpretieren, da eine multiple Testproblematik vorliegt.

Einige metrische Variablen, unter anderem auch einige Cortisolwerte, zeigten im Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung. Aus diesem Grund werden in den univariaten Analysen einheitlich nichtparametrische Tests verwendet: der Mann-Whitney-U-Test bei zwei unabhängigen Stichproben und der Kruskal-Wallis-Test bei mehr als zwei Stichproben mit anschließendem paarweisen Vergleich der einzelnen Stichproben. Bei diesen Post-Hoc-Tests wurde eine Bonferroni-Korrektur zur Adjustierung des globalen Alpha-Niveaus vorgenommen.

Bei kategorialen Variablen werden der Chi-Quadrat-Test sowie bei $n < 5$ der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Bei Berechnung der Korrelationen wird der Spearman-Rho-Koeffizient berechnet und angegeben. Werden parallel Korrelationen zwischen einer abhängigen und mehreren unabhängigen Variablen berechnet, bei denen von einem hohen inhaltlicher Zusammenhang zwischen den unabhängigen Variablen auszugehen ist (beispielsweise Kennwerte im FBB-HKS), so wird auch hier eine Bonferroni-Adjustierung angegeben.

Für alle Tests wird das Signifikanzniveau auf $p < 0,05^*$ gesetzt, wobei $p < 0,01^{**}$ als hoch signifikant und $p < 0,001^{***}$ als höchst signifikant bezeichnet wird. Das Bonferroni-korrigierte Testergebnis wird, wo es berechnet wurde, in Klammern angegeben. Bei Durchführung von 4 parallelen Tests (wie bei FFB-HKS und Bindungsvariablen) werden folgende Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur verwendet: 0,0125 = signifikant, 0,0025 = hoch signifikant und 0,00025 = höchst signifikant. Bei Durchführung von 5 parallelen Tests (wie bei CBCL-Skalen) werden folgende Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur verwendet: 0,010 = signifikant, 0,0020 = hoch signifikant und 0,00020 = höchst signifikant. Bei Korrelationen von FFB-HKS mit LITE-P (12 parallele Tests) werden folgende Signifikanzniveaus nach Bonferroni-Korrektur verwendet: 0,0042 = signifikant, 0,0008 = hoch signifikant und 0,00008 = höchst signifikant. Elternbeurteilung und Erzieher/Lehrerbeurteilung im FFB-HKS werden immer getrennt betrachtet.

Die einzelnen Variablen mit einem p-Wert nahe am Signifikanzniveau ($p < 0,1$) werden anschließend in

multivariaten Modellen überprüft. Aus Gründen besserer Interpretierbarkeit und höherer Flexibilität werden hierfür multiple lineare Regressionsmodelle geschätzt. Da es sich hierbei jedoch wieder um ein parametrisches Verfahren handelt, werden vorab die univariaten Signifikanztests für die selektierten Variablen nochmals mit den analogen parametrischen Verfahren (t-Test für unverbundene Stichproben, F-Test, Pearson-Korrelationskoeffizient) durchgeführt. Unterscheiden sich die p-Werte und somit die Testergebnisse nicht wesentlich, so kann davon ausgegangen werden, dass die Regressionsmodelle trotz einer Verletzung der Normalverteilungsannahme ausreichend robust sind und somit keine bedeutsame Verzerrung der p-Werte vorliegt.

Für diese Modelle werden immer das R² mit dem Signifikanzniveau (*, **, ***) angegeben, der standardisierte Koeffizient Beta sowie der p-Wert für die einzelnen, dichotom codierten Faktoren bzw. Variablen.

6 Ergebnisse

6.1 Soziodemographische Daten

Altersverteilung der Kinder

Bei den Jungen der Kontrollgruppe liegt das mediane Alter bei sieben Jahren mit dem Minimum von vier und dem Maximum von acht Jahren. In der ADHS-Gruppe liegt das mediane Alter ebenfalls bei sieben Jahren mit dem Minimum von fünf und dem Maximum von neun Jahren. Die Verteilung des Alters des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt unterscheidet sich allerdings zwischen den zwei Gruppen im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant voneinander ($p=0.061$).

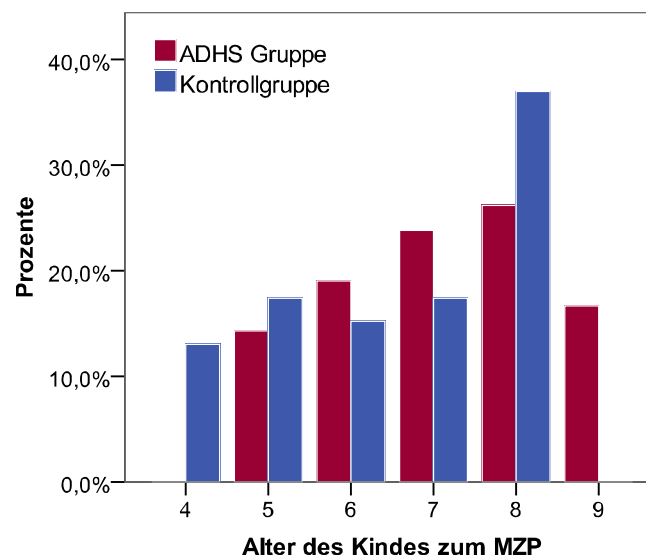


Abb.3. Alter der Kinder in beiden Hauptgruppen am Untersuchungstag

Altersverteilung Eltern

Das mediane Alter der Mütter der ADHS-Kinder liegt bei 39 Jahren (Min=27, Max=46). Das mediane Alter der Mütter der Kontrollgruppe liegt bei 40 Jahren (Min=32, Max=52). Bei den Vätern der ADHS-Kinder liegt das mediane Alter bei 42 Jahren (Min=32, Max=54). Bei den Vätern der Kontrollgruppe liegt das mediane Alter bei 44 Jahren (Min=30, Max=60). Die Mütter ($p=0,281$) und Väter ($p=0,139$) der beiden Gruppen unterscheiden sich im Mann-Whitney-U-Test hinsichtlich des Alters nicht signifikant voneinander.

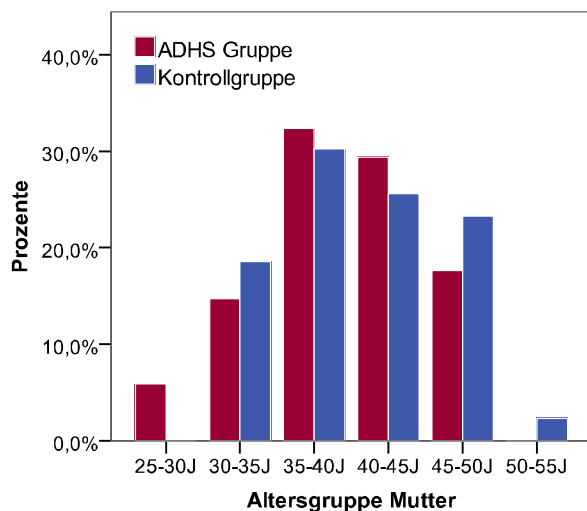


Abb.4 Altersverteilung der Mütter zum MZP

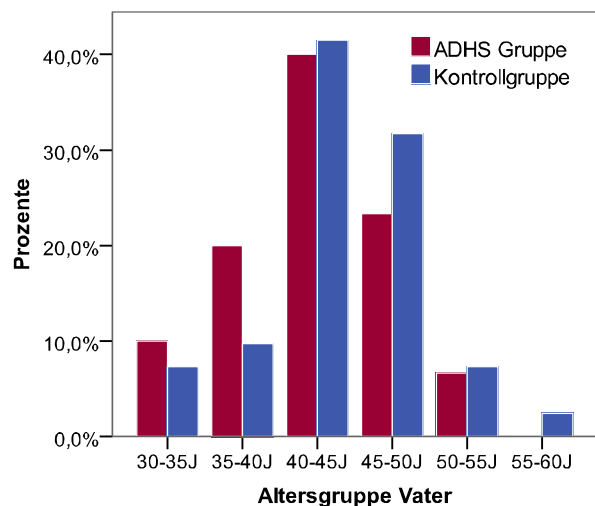


Abb.5 Altersverteilung der Väter zum MZP

Nationalität der Eltern

Die Mütter ($p=0,675$) und Väter ($p=0,991$) unterscheiden sich in den beiden Gruppen im Chi-Quadrat-Test bzw. im exakten Test nach Fisher hinsichtlich der Nationalität nicht signifikant voneinander. In der Tab.10 sind die zusammengefasste Daten für Mütter und Väter dargestellt.

		ADHS Gruppe	Kontrollgruppe	Gesamt
Nationalität Mutter	Deutsch	30	39	69
	Andere Nationalität	6	6	12
	fehlend	6	2	8
Nationalität Vater	Deutsch	29	39	68
	Andere Nationalität	3	4	7
	fehlend	10	3	13

Tab.10 Nationalität der Eltern

Familienstand der Eltern

Die Mütter unterscheiden sich in den beiden Gruppen im Merkmal Familienstand (verheiratet vs. ledig / getrennt / geschieden) signifikant voneinander (Chi-Quadrat=4,106, df=1, p=0,043). Die Mütter der ADHS-Kinder sind häufiger ledig oder leben getrennt / geschieden als die Mütter der Kontrollkinder.. Bei den Vätern zeigt sich eine ähnliche Tendenz, erreicht allerdings keine Signifikanz (Chi-Quadrat=2,291, df=1, p=0,130). Tab.11. und 12. zeigen die genauen Daten für Mütter und Väter der beiden Gruppen.

		Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		ADHS-Gruppe	Kontrollgruppe	
Familienstand Mutter	Verheiratet	27	39	66
	Ledig	6	2	8
	getrennt/geschieden	8	4	12
Gesamt		41	45	86

Tab.11 Familienstand der Mutter

		Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		ADHS-Gruppe	Kontrollgruppe	
Familienstand Vater	Verheiratet	25	37	62
	Ledig	3	2	5
	Verwitwet	1	0	1
	getrennt/geschieden	7	4	11
Gesamt		36	43	79

Tab.12 Familienstand des Vaters

Schulabschluss und Beruf der Eltern

Die Mütter (Chi²=14,799, df=4, p=0,002) und Väter (Chi²=13,332, df=4, p=0,005) unterscheiden sich in den beiden Gruppen hinsichtlich des Schulabschlusses hoch signifikant voneinander. In beiden Fällen haben die Eltern der Kontrollgruppe einen tendenziell höheren Schulabschluss als die Eltern der ADHS-Kinder.

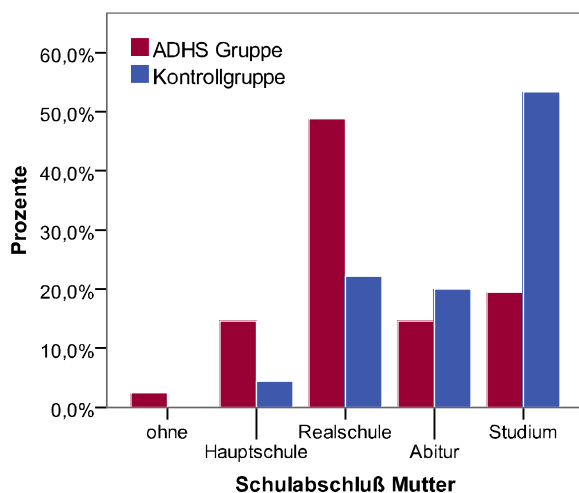


Abb.6 Schulabschluss der Mutter

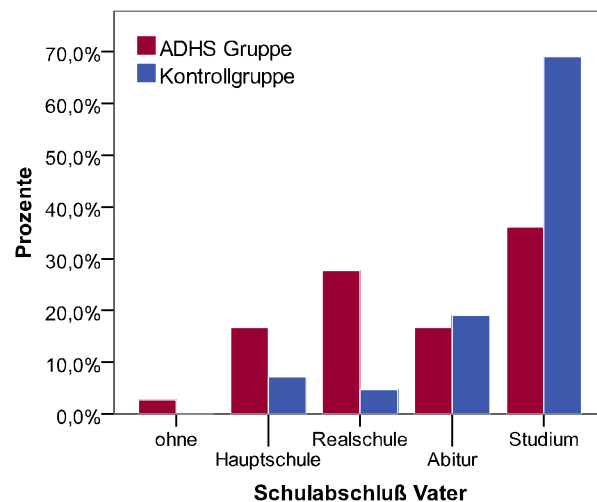


Abb.7 Schulabschluss des Vaters

In der Kontrollgruppe gibt es signifikant mehr Mütter, die Hausfrauen sind, während in der ADHS-Gruppe signifikant mehr Mütter Angestellte/Beamten/Arbeiterinnen sind ($\chi^2=9,024$, $df=2$, $p=0,005$). Die Väter unterscheiden sich bzgl. ihres Berufes nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen ($\chi^2=5,960$, $df=3$, $p=0,092$). Interessanterweise sind in der ADHS-Gruppe 84,2% der Mütter berufstätig, wovon 52,6% in Teilzeit und 31,6% Vollzeit arbeiten. In der Kontrollgruppe sind dagegen nur 37,2% der Mütter halbtags berufstätig und 2,3% Vollzeit.

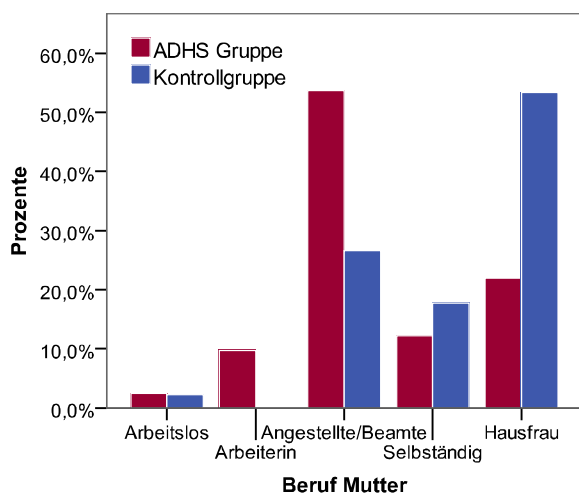


Abb.8 Beruf der Mutter

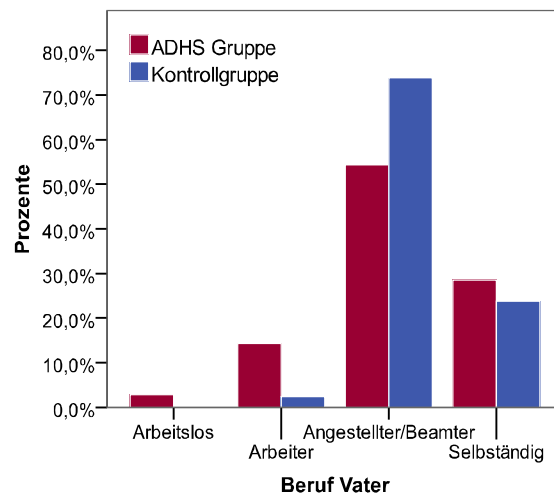


Abb.9 Beruf des Vaters

Familieneinkommen

Hinsichtlich des Familieneinkommens unterscheiden sich beide Gruppen nicht signifikant von einander ($\chi^2=6,347$, $df=4$, $p=0,175$). Der exakte Test nach Fisher kann hier nicht ausgeführt werden (keine 4-Felder Tafel) und streng genommen sind die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat Test auch nicht erfüllt weil die Häufigkeiten in einigen Feldern <5 sind. Trotzdem ist aufgrund der Ergebnisse davon

auszugehen, dass die Unterschiede nicht signifikant sind.

		Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
		ADHS-Gruppe	Kontrollgruppe	
Familieneinkommen gesamt	keine Angabe / fehlend	8	8	16
	ca. 1000 Euro oder weniger	3	0	3
	ca. 2000 Euro	7	4	11
	ca. 3000 Euro	10	13	23
	ca. 4000 Euro	5	11	16
	mehr als 5000 Euro	9	11	20
Gesamt		42	47	80

Tab.13 Familieneinkommen gesamt

Belastende psychosoziale Faktoren

Neben den o.g. sozioökonomischen Parametern wurden zusätzlich die nach dem subjektiven Empfinden der Eltern belastenden psychosozialen Faktoren erfasst. Die Daten zu folgenden Ereignissen wurden dichotom (ja/nein) erhoben:

Belastende Ereignisse	ADHS-Gruppe		Kontrollgruppe	
	ja	nein	ja	nein
Todesfälle nahestehender Personen	13	26	12	33
Eigene schwere Erkrankungen	5	34	5	40
Schwere Erkrankungen nahestehender Personen	8	30	11	32
Pflegefälle in der Familie	2	36	3	41
Verlust des Arbeitsplatzes	3	34	3	41
Trennung vom Partner	7	31	4	40
Verlust sozialer Beziehungen	0	38	4	40
Beengte Wohnverhältnisse	1	35	4	41
Aktuelle psychiatrische / psychotherapeutische Behandlung	2	35	0	44

Tab.14. Belastende Ereignisse der Mutter

Für über 90% der Mütter (N=81-84) und über 80% der Väter (N=74) stehen diese Daten zur Verfügung. Für jede Variable werden paarweise der Chi²-Test bzw. der exakte Test nach Fisher (N<5 in einer der Untergruppen) durchgeführt und es ergeben sich für keine der Variablen signifikante Unterschiede

zwischen der ADHS-Gruppe und der Kontrollgruppe, weder für Mütter noch für Väter der untersuchten Kinder.

6.2 Absolute Cortisolwerte im Gruppenvergleich

6.2.1 Kovariablen

Alter:

Die Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und jedem der absoluten Cortisolwerte (Basal, K1 und K5) wird sowohl getrennt für ADHS- und Kontrollgruppe als auch für beide Gruppen zusammen berechnet. Es zeigen sich keine signifikante Korrelationen in keiner der Untergruppen.

Alter / Absoluter Cortisolwert		Basal	K1 (9:00)	K5 (12:30)
ADHS Gruppe	Spearman-Rho	0,155	0,162	0,097
	p	0,527	0,317	0,561
Kontrollgruppe	Spearman-Rho	-0,157	0,174	0,007
	p	0,341	0,246	0,961
Gemeinsam	Spearman-Rho	-0,067	0,017	0,007
	p	0,618	0,878	0,953

Tab.15. Korrelation zwischen dem Alter der Kinder und den absoluten Cortisolwerten

Soziodemographische Variablen:

Ähnlich wie für das Alter des Kindes wird der Einfluss von fünf soziodemographischen Variablen auf die drei o.g. absoluten Cortisolwerte untersucht. Dazu werden die Cortisolwerte sowohl für die ADHS- und Kontrollgruppe getrennt als auch für alle Kinder gemeinsam analysiert. Für die nominalen Variablen (Beruf der Eltern)) wird ein Kruskal-Wallis-Test durchgeführt und für die ordinalen (Schulabschluss und Familieneinkommen der Eltern) die nichtparametrische Korrelation gerechnet. In der Tab.15 sind jeweils das Signifikanzniveau p sowie bei ordinalen Variablen das Korrelationskoeffizient Spearman-Rho in Klammern angegeben. Nach der Adjustierung für multiple Testung zeigt sich in keiner der Untergruppen ein relevanter Einfluss der soziodemographischen Variablen auf die absoluten Cortisolwerte.

Soz.dem.Variable / Cortisolwert		p(Basal)	p(K1)	p(K5)
ADHS-Gruppe	Schulabschluss Mutter	0,114 (0,374)	0,922 (0,016)	0,373 (0,151)
	Schulabschluss Vater	0,212 (0,342)	0,360 (-0,162)	0,270 (0,198)
	Beruf Mutter	0,576	0,419	0,593
	Beruf Vater	0,147	0,160	0,603
	Familieneinkommen	0,905 (0,034)	0,630 (0,089)	0,405 (0,152)
Kontrollgruppe	Schulabschluss Mutter	0,948 (0,011)	0,220 (-0,186)	0,262 (-0,171)
	Schulabschluss Vater	0,671 (0,072)	0,315 (-0,159)	0,095 (-0,261)
	Beruf Mutter	0,553	0,652	0,889
	Beruf Vater	0,191	0,234	0,123
	Familieneinkommen	0,060 (0,322)	0,436 (-0,128)	0,876 (0,026)
Gemeinsam	Schulabschluss Mutter	0,352 (0,124)	0,503 (0,074)	0,391 (0,096)
	Schulabschluss Vater	0,198 (0,181)	0,852 (0,022)	0,375 (0,104)
	Beruf Mutter	0,401	0,317	0,721
	Beruf Vater	0,055	0,330	0,603
	Familieneinkommen	0,147 (0,208)	0,758 (0,037)	0,316 (0,121)

Tab.16. Signifikanzniveaus (Spearman-Rho) für absolute Cortisolwerte nach soziodemographischen Variablen

Zusätzlich wird der Einfluss der o.g. belastenden psychosozialen Faktoren auf die drei absoluten Cortisolwerte angeschaut. Im Mann-Whitney-U-Test wird erst einmal für alle Kinder gemeinsam jeder der drei Cortisolwerte in der Gruppe mit dem jeweiligen belastenden Faktor und ohne diesen verglichen. Für den Cortisolwert um 12:30 zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit/ohne folgender Ereignisse: ‚Verlust des Arbeitsplatzes des Vaters‘ ($p=0,034$) und ‚beengte Wohnverhältnisse der Mutter‘ ($p=0,014$). Jungen, deren Eltern diese belastenden Ereignisse erlebt haben, haben einen deutlich niedrigeren Cortisolspiegel um 12:30. Als diese Ergebnisse in den beiden Hauptgruppen überprüft werden, stellt sich heraus, dass der Verlust des Arbeitsplatzes des Vaters nur bei ADHS-Jungen mit einem niedrigeren Cortisolspiegel um 12:30 zusammenhängt ($p=0,039$). Die beengten Wohnverhältnisse der Mutter zeigen in beiden Hauptgruppen einen Einfluss aber erreichen vermutlich wegen der kleinen Fallzahl keine Signifikanz ($p(\text{ADHS})=0,064$, $p(\text{Kontrollgruppe})=0,098$). Für die anderen psychosozialen Risikofaktoren ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse.

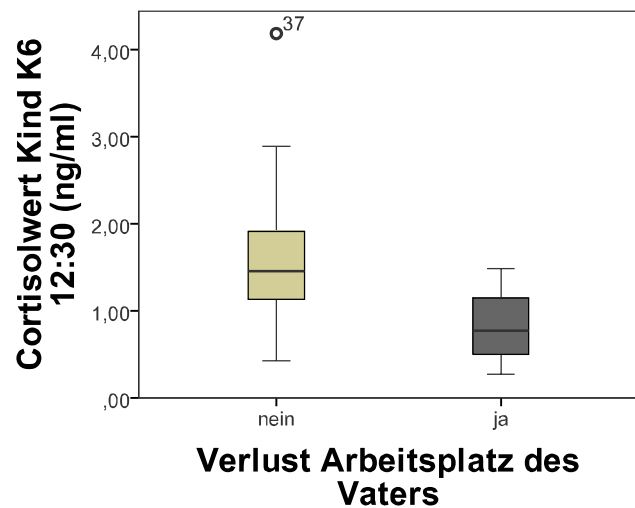
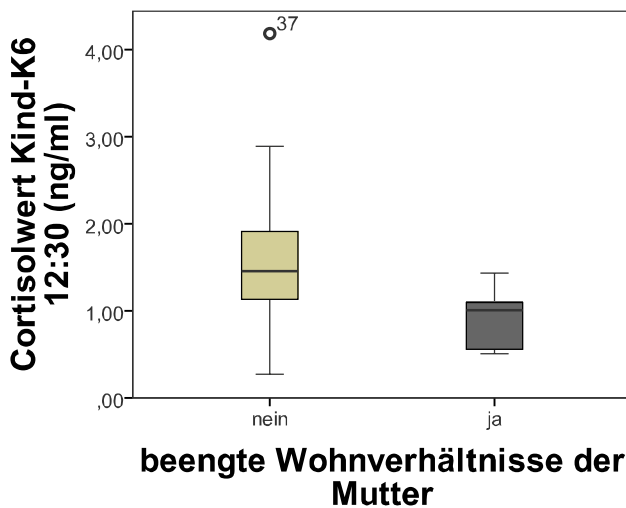
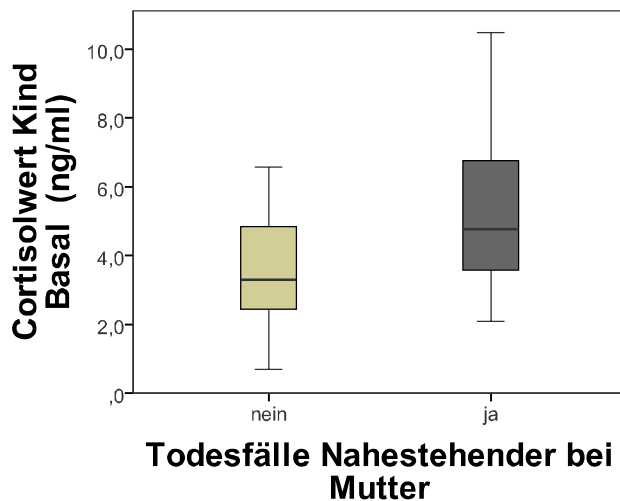


Abb.10.+11. Cortisolwert um 12:30 für beide Hauptgruppen bei belastenden psychosozialen Faktoren der Eltern



Trotz der relativ kleinen Fallzahl ergibt sich ein signifikanter Unterschied auch im basalen Cortisolwert. Dort zeigen Jungen von Müttern, die Todesfälle nahestehender Personen erlebt haben, deutlich höhere Werte ($p=0,009$). (Abb.12). Nach Betrachtung der beiden Hauptgruppen getrennt zeigt sich dieser Zusammenhang nur in der Kontrollgruppe als signifikant ($p=0.010$).

Abb.12. Cortisolwert Basal bei Todesfällen Nahestehender der Mutter des Kindes

Zeit

Die Kovariable Zeit wird in keiner der Berechnungen berücksichtigt, da alle Kinder zur ungefähr gleichen Uhrzeit (± 15 min) untersucht wurden und wegen dem festen Untersuchungsablauf die Speichelproben zur gleichen Zeit auch abgenommen wurden.

6.2.2 Basale Cortisolwerte im Gruppenvergleich

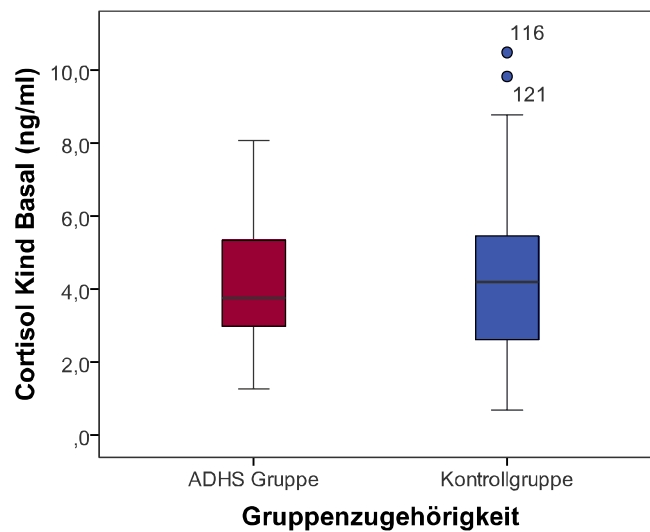


Abb.13 Cortisolwert Kind basal nach Gruppenzugehörigkeit

Die basalen Cortisolwerte der Kinder sind, wie in Abb.13 ersichtlich, in beiden Hauptgruppen ähnlich verteilt. In der ADHS-Gruppe liegt der Median bei 3,8ng/ml (Min=1,3, Max=8,1) und in der Kontrollgruppe bei 4,2 ng/ml (Min=0,7, Max=10,5). Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den basalen Cortisolwerten der beiden Gruppen im Mann-Whitney-U-Test ($p=0,961$).

Die Verteilung der basalen Cortisolwerte wird zwischen den drei Subtypen der ADHS (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam und vorwiegend hyperaktiv/impulsiv) im Kruskal-Wallis-Test verglichen. Auch hier ergeben sich keine Unterschiede (siehe Abb.14).

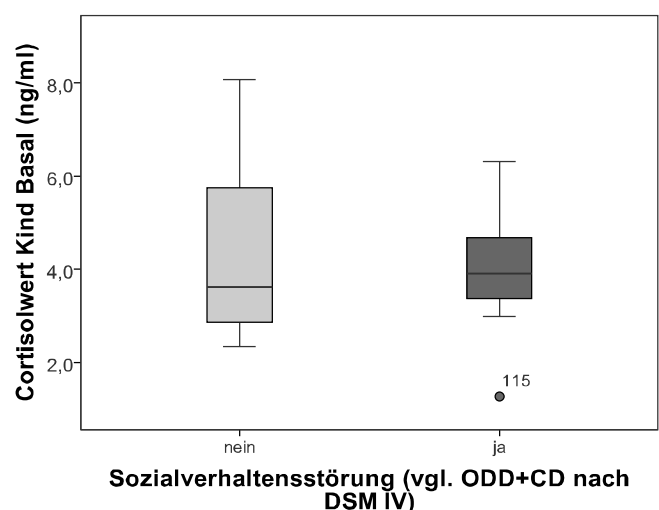
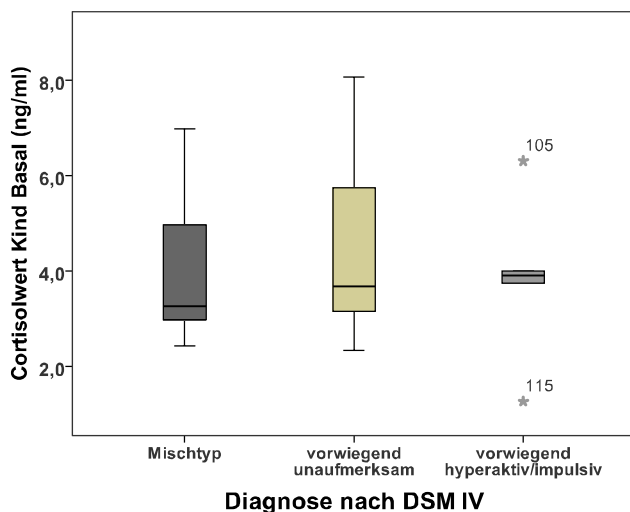


Abb. 14 Cortisolwert Kind Basal nach ADHS-Subtypen **Abb.15** Cortisolwert Kind Basal mit/ohne SVS

Da fast 60% der Jungen mit der ADHS-Diagnose auch eine oder mehrere Komorbiditäten vorweisen, werden die Kinder jeweils dichotom in Gruppen verteilt, abhängig davon, ob sie eine

Sozialverhaltensstörung (Abb.15), emotionale Störung/V.a.PTBS oder umschriebene Entwicklungsstörung haben oder nicht. Zwischen den einzelnen Gruppen ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in basalen Cortisolwerten (Tab.17).

Komorbidität	Mit SVS	Ohne SVS	Mit emot.Stör.	Ohne emot.Stör.	Mit Entw.stör.	Ohne Entw.Stör.
Anzahl (Gesamt 19)	7	12	3	16	1	18
Median Cortisolwert Kind Basal (ng/ml)	3,9	3,6	3,6	3,9	2,3	3,8
Mann-Whitney-U-Test p-Wert	0,866		0,180		0,144	

Tab.17. Cortisolwert Kind basal nach Komorbiditäten unterteilt

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad jedes der drei Kernsymptomen, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, und den basalen Cortisolwerten betrachtet. Keiner der einzelnen Symptome (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität, Impulsivität) korreliert signifikant mit basalen Cortisolwerten in beiden Hauptgruppen. Nur die Aufmerksamkeitsstörung, wie von den Lehrer/Erzieher beurteilt, zeigt eine Tendenz in der ADHS-Gruppe, erreicht allerdings keine Signifikanz (Spearman-Rho=0,459, $p=0,073$). Je ausgeprägter die Aufmerksamkeitsstörung bei ADHS-Jungen ist, desto höher sind die basalen Cortisolwerte.

Wenn man sich die Verteilung der basalen Cortisolwerte in Korrelation zum Gesamtkennwert des FBB-HKS, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher beurteilt, anschaut, ergeben sich folgende Streudiagramme:

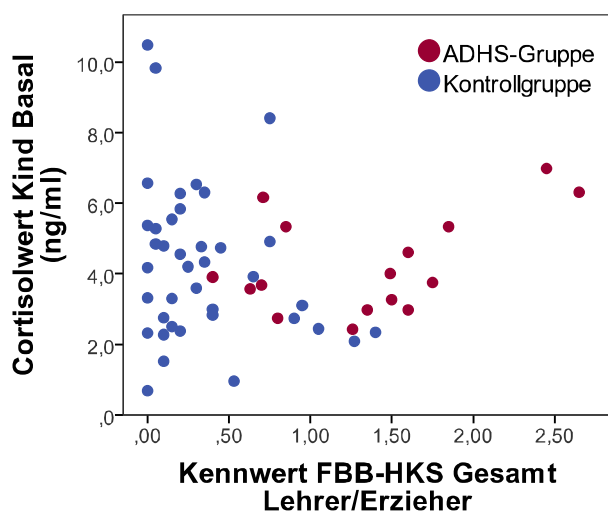


Abb.16 Cortisol Basal nach FBB-HKS Lehrer

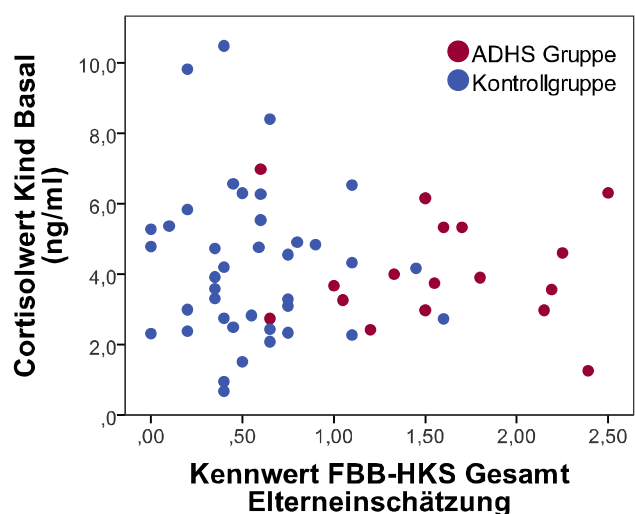


Abb.17 Cortisol Basal nach FBB-HKS Eltern

6.2.3 Morgendliche Cortisolwerte (9 Uhr) im Gruppenvergleich

Die Cortisolwerte gemessen vor der Untersuchung der Kinder um ca. 9Uhr, unterscheiden sich höchst signifikant zwischen den zwei Hauptgruppen. Jungen mit ADHS zeigen deutlich niedrigere Cortisolwerte (Median 1,4 ng/ml, Minimum=0,5, Maximum=4,4) als gesunde Jungen (Median=2,0, Minimum=1,0, Maximum=5,0). Im Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben ergibt sich ein höchst signifikantes Ergebnis ($p < 0,000$). Auch in der graphischen Darstellung schneiden sich die Interquartilsboxen nicht (Abb.19).

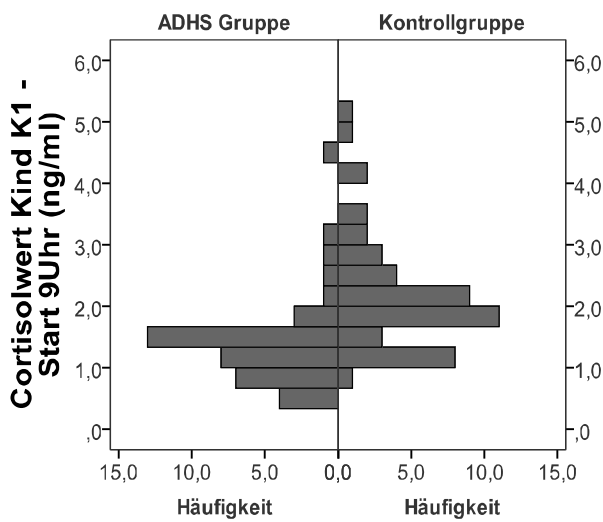


Abb.18. Verteilung der Cortisolwerte 9Uhr

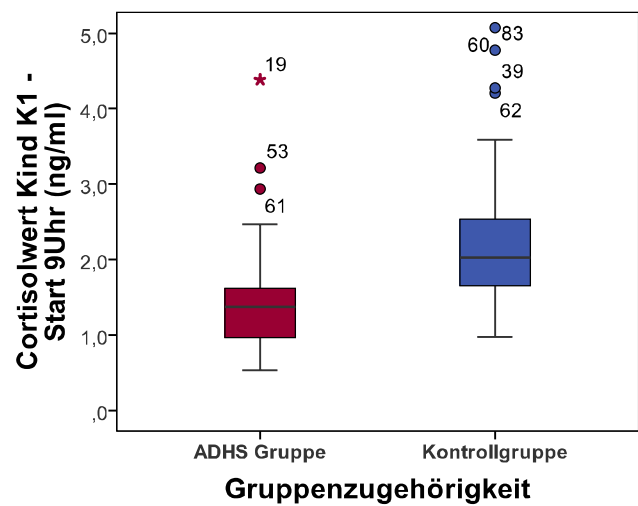
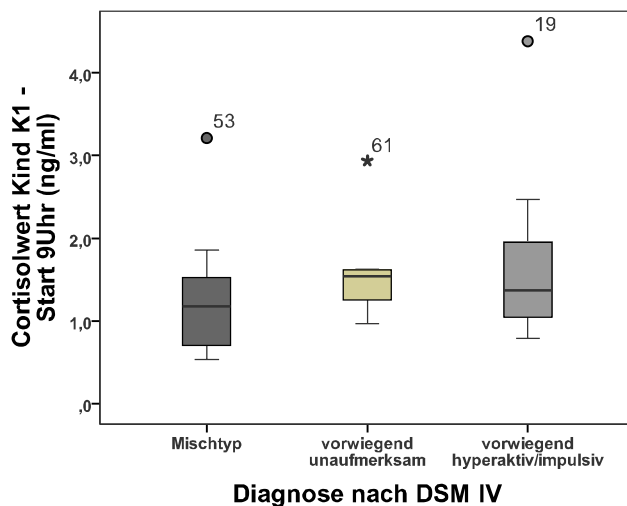


Abb.19. Cortisolwerte 9Uhr im Gruppenvergleich

Die Verteilung der basalen Cortisolwerte wird zwischen den drei Subtypen der ADHS (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam und vorwiegend hyperkativ/impulsiv) im Kruskal-Wallis-Test verglichen. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Cortisolwert um 9 Uhr zwischen den einzelnen Subtypen (Abb.20). Auch die Jungen mit ADHS und verschiedenen Komorbiditäten zeigen untereinander vergleichbare Cortisolwerte um 9 Uhr. Wegen der geringen Anzahl der Probanden in einzelnen Untergruppen werden alle Jungen mit Sozialverhaltensstörung im weiteren Sinne (SVS) der ersten Gruppe zugeordnet, alle mit emotionalen Störung oder V.a.PTBS der zweiten Gruppe (Em.Stör) und Jungen mit umschriebenen Entwicklungsstörungen der dritten Gruppe (Entw.Stör). Nur die Jungen mit umschriebenen Entwicklungsstörungen haben signifikant höhere Werte als die anderen ADHS-Kinder (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,032$). Dieses Ergebnis ist allerdings nur den zwei Kindern in dieser Gruppe mit extrem hohen Werten zuzuschreiben (Tab.18).



Komorbidität	Anzahl Jungen	25.Perc. (ng/ml)	75.Perc. (ng/ml)	Median Cortisol (ng/ml)
Mit SVS	20	1,0	1,8	1,4
Ohne SVS	20	0,9	1,6	1,3
Mit Em.Stör.	7	0,6	1,5	1,2
Ohne em.Stör.	33	1,0	1,6	1,4
Mit Entw.Stör.	5	2,4	1,3	1,8
Ohne Ent.Stör.	35	0,9	1,5	1,3

Abb.20. Cortisolwert 9Uhr nach DSM IV-Subtypen **Tab. 18.** Cortisolwerte nach versch. Komorbiditäten

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad jedes der drei Kernsymptome, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, und zum morgendlichen Cortisolwert analysiert.

Nach der Beurteilung der Eltern korreliert die Ausprägung der Aufmerksamkeitsstörung, der Hyperaktivität sowie der Impulsivität hoch signifikant und negativ mit den morgendlichen Cortisolwerten. Auch der Zusammenhang zum Gesamtwert im FBB-HKS zeigt eine hohe Signifikanz. Je ausgeprägter die ADHS-Symptomatik ist, desto niedrigere Cortisolwerte haben die Kinder (Tab.19).

Korrelation zu Cortisolwert K1	Kennwert Aufmerksamkeit Elterneinschätzung	Kennwert Überaktivität Elterneinschätzung	Kennwert Impulsivität Elterneinschätzung	Kennwert ADHS Gesamt Elterneinschätzung
Spearman-Rho	-0,393***(**)	-0,345***(**)	-0,311**(*)	-0,402***(**)
Signifikanz (p)	0,000	0,001	0,003	0,000

Tab. 19. Korrelationen des morgendlichen Cortisolspiegels mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Elterneinschätzung

Nach der Beurteilung der Lehrer/Erzieher zeigen sich ähnlich signifikante Korrelationen, bis auf das Kernsymptom Impulsivität, das keine Signifikanz erreicht (Tab.20).

Korrelation zu Cortisolwert K1	Kennwert Aufmerksamkeit Lehrer- /Erziehereinschätz.	Kennwert Überaktivität Lehrer- /Erziehereinschätz.	Kennwert Impulsivität Lehrer- /Erziehereinschätz.	Kennwert ADHS Gesamt Lehrer- /Erziehereinschätz.
Spearman-Rho	-0,412***(**)	-0,352***(**)	-0,093	-0,386***(**)
Signifikanz (p)	0,000	0,001	0,407	0,000

Tab. 20. Nicht-parametrische Korrelationen des morgendlichen Cortisolspiegels mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Lehrer-/Erziehereinschätzung

Die Streu-Punkt Diagramme zeigen allerdings sowohl für die einzelnen Symptome als auch für das ADHS-Gesamtwert meistens klare ‚Clusters‘ in den zwei Hauptgruppen, ähnlich wie in den zwei unten stehenden Abbildungen (Abb.21+22).

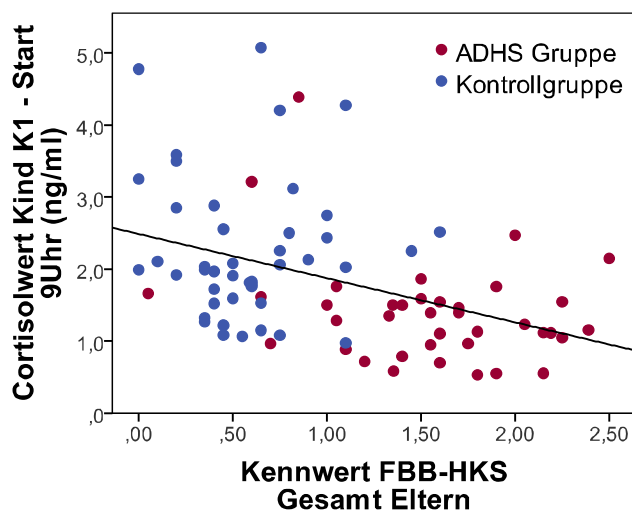


Abb.21. Cortisolwert um 9 Uhr nach Gesamtwert im FBB-HKS wie von den Eltern beurteilt

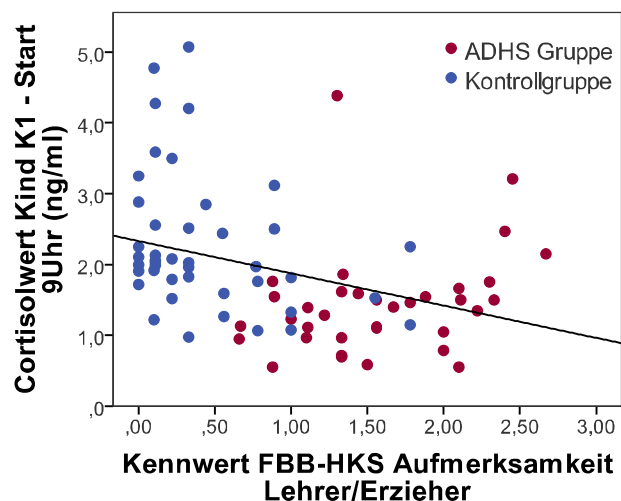


Abb.22. Cortisolwert um 9 Uhr nach Kennwert Aufmerksamkeit wie von den Lehrern/ Erzieher beurteilt

Aus diesem Grund werden die Zusammenhänge getrennt für beide Hauptgruppen (ADHS vs. Kontroll) analysiert. Bis auf das Kernsymptom Aufmerksamkeitsstörung ergeben sich keine signifikanten Korrelationen der einzelnen Symptomen oder des ADHS-Gesamtwertes mit dem morgendlichen Cortisolspiegel. In der ADHS-Gruppe haben Jungen mit der ausgeprägteren Aufmerksamkeitsstörung, wie von Lehrer/Erzieher beurteilt, höhere Cortisolwerte im Gegensatz zu den gesunden Kindern, deren Cortisolwerte umso niedriger sind, je ausgeprägter die Aufmerksamkeitsstörung.

Wie in den Hypothesen schon erwähnt, ist zu erwarten, dass die Cortisolwerte des Kindes mit den Cortisolwerten der Mutter zur gleichen Zeit positiv korrelieren. Es zeigt sich ein höchst signifikantes

Ergebnis zwischen den Cortisolwerten der Jungen um 9 Uhr (K1) und deren Mütter um 9 Uhr (M1) (Spearman-Rho=0,385***, $p=0,000$). Die parametrische Korrelation zeigt ähnliche Ergebnisse (Pearson=0,410***, $p=0,000$), sodass die Cortisolwerte der Mütter ins Endmodell für morgendliche Cortisolwerte der Jungen aufgenommen werden können (Kap.6.8). Die getrennte Analyse der Daten in den zwei Hauptgruppen (ADHS vs. Kontrolle) zeigt, dass die Korrelation nur in der Kontrollgruppe die Signifikanz behält (Spearman-Rho=0,392**, $p=0,007$). Mütter der ADHS-Jungen haben aber, ähnlich wie Ihre Kinder, signifikant niedrigere morgendliche Cortisolwerte als Mütter der gesunden Jungen (MWU-Test: $p=0,003$).

6.2.4 Cortisolwerte um 12:30

Auch die Cortisolwerte um 12:30 zeigen eine ähnliche Tendenz wie die Werte um 9 Uhr. Jungen mit ADHS haben im Durchschnitt auch hier etwas niedrigere Cortisolwerte, wobei dieses Ergebnis keine Signifikanz erreicht (Mann-Whitney-U-Test $p=0,057$), was im Diagramm 23. zu sehen ist. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen sowie zwischen den verschiedenen Komorbiditäten (vgl. Analyse der Cortisolwerte um 9 Uhr). Die Kennwerte der Kernsymptome im FBB-HKS, wie von Eltern und Lehrer/Erzieher beurteilt, korrelieren auch nicht signifikant mit den Cortisolwerten um 12:30.

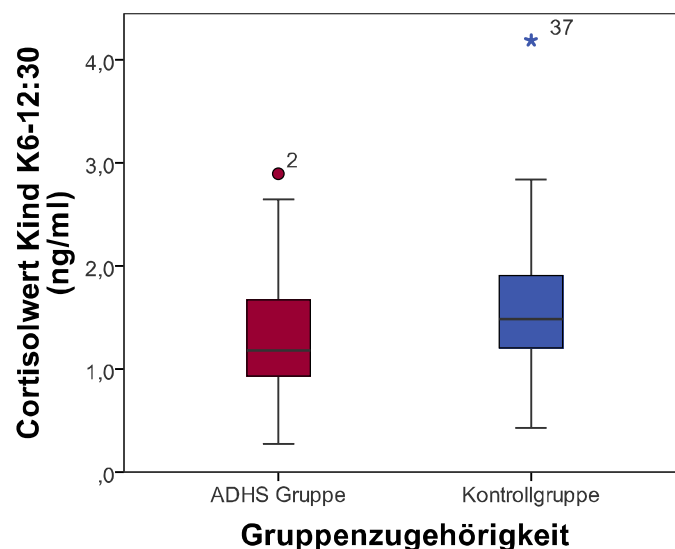


Abb.23. Cortisolwerte um 12:30 in Hauptgruppen

Die drei analysierten absoluten Cortisolwerte (Basal, K1 und K6) ergeben für die beiden Hauptgruppen folgendes Profil über die Zeit ohne die o.g. Stressoren (Abb.24.). Auf der Abbildung ist deutlich zu sehen, dass Jungen mit ADHS tendenziell immer niedrigere Cortisolwerte haben, wobei dieser Unterschied nur um 9 Uhr signifikant ist.

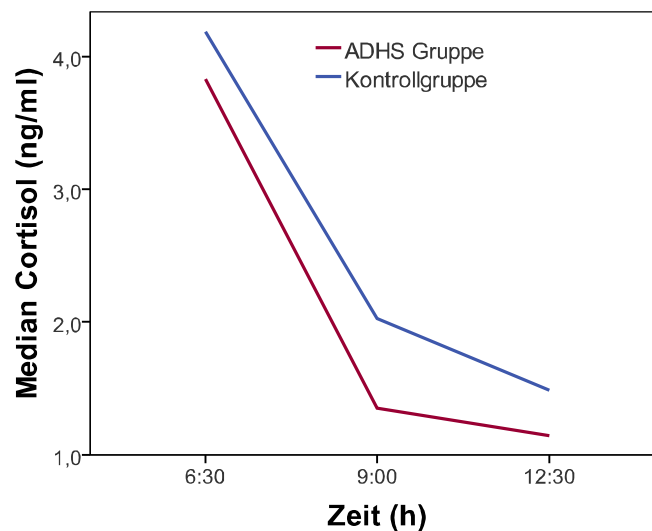


Abb.24. Cortisolprofil ohne Stressoren

6.3 Reagibilität der HPA-Achse im Gruppenvergleich

6.3.1 Morgendlicher Cortisolabfall

Es ist am Anfang ganz interessant, die zwei Hauptgruppen im Bezug auf den morgendlichen Cortisolabfall/-anstieg zu vergleichen. Wie oben schon erwähnt, tritt 30-90 Minuten nach dem Aufstehen ein morgendlicher Peak auf, der hier nicht erfasst wurde. Danach fällt der Cortisolspiegel in den ersten zwei bis drei Stunden nach dem Aufstehen ziemlich rasant ab. Hier können die basalen Werte mit den Cortisolwerten um 9 Uhr verglichen werden, um diesen morgendlichen Cortisolabfall zu erfassen.

Da die Höhe des Cortisolabfalls mit der Höhe des basalen Cortisolwertes korrelieren dürfte, werden relative Differenzen nach der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Relative Differenz (RD Basal-K1)} = ((K1 - K \text{ Basal}) / K \text{ Basal}) \times 100$$

Für 19 Jungen mit ADHS und 40 gesunde Jungen kann die relative Differenz (RD) berechnet werden und ist in der Abb.25. zu sehen.

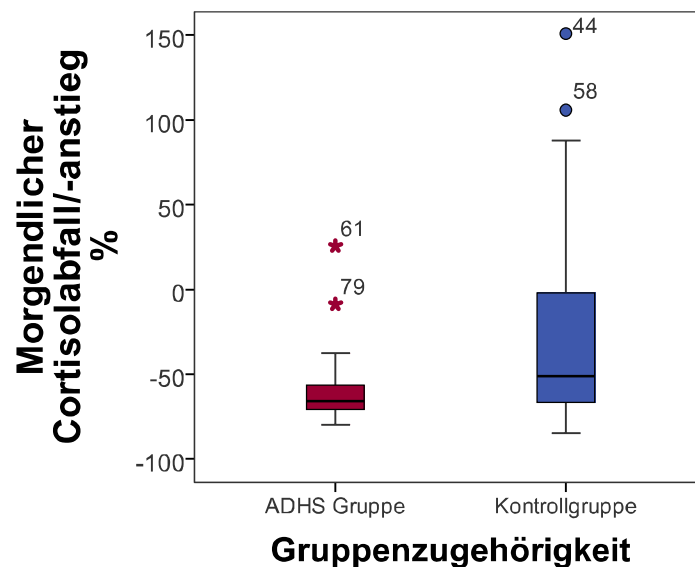


Abb.25. Relative Differenz K-Basal-K1 in Hauptgruppen

Wie der Abb.25. zu entnehmen ist, unterscheiden sich die zwei Hauptgruppen von einander. Es fällt besonders auf, dass Jungen mit ADHS eine begrenzte Variabilität zeigen und -bis auf einen- alle einen Cortisolabstieg zeigen. In der Kontrollgruppe dagegen gibt es sieben Jungen mit Cortisolanstieg und die Variabilität der morgendlichen Cortisolveränderung ist insgesamt größer. Es ist davon auszugehen, dass bei Kindern, deren basale Cortisolwerte niedriger als die morgendlichen sind, die Speichelentnahme nicht rechtmäßig gleich nach dem Aufstehen erfolgt ist.

Da die Werte für die RD Basal-K1 nicht normal verteilt sind, werden sie im Mann-Whitney-U-Test verglichen. Es ergibt sich tatsächlich ein gerade signifikanter Unterschied in der Verteilung der Werte in zwei Gruppen ($p=0,05$). Jungen mit ADHS zeigen also einen etwas steileren morgendlichen Cortisolabfall (Median RD=-65,98%) als die gesunden Jungen (Median RD=-54,63%).

Im Vergleich der einzelnen Subtypen in der ADHS-Gruppe (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv/impulsiv) im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Proben ergeben sich keine signifikanten Unterschiede im Bezug auf den morgendlichen Cortisolabfall/-anstieg, wobei hier die Patientenzahl in einzelnen Gruppen sehr klein ist. Zwischen ADHS-Jungen mit/ohne Sozialverhaltensstörung zeigten sich auch keine signifikanten Unterschiede.

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad jedes der drei Kernsymptome, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, und dem morgendlichen Cortisolabfall betrachtet. Je ausgeprägter das Symptom Hyperaktivität, sowohl nach Lehrer/Erzieher- als auch nach Elterneinschätzung, desto steiler ist tendentiell der morgendliche Cortisolabfall (Tab.21.+22.). Dieser Zusammenhang erreicht aber nach der Bonferroni-Korrektur keine Signifikanz. Die restlichen Symptome zeigen keinen Zusammenhang mit dem Cortisolabfall.

Korrelation zum Cortisol- abfall/-anstieg	Kennwert Aufmerksamkeit Lehrer/Erzieher	Kennwert Überaktivität Lehrer/Erzieher	Kennwert Impulsivität Lehrer/Erzieher	Kennwert ADHS Gesamt Lehrer/Erzieher
Spearman-Rho	-0,194	-0,267*(n.s.)	0,036	-0,165
Signifikanz (p)	0,152	0,047	0,794	0,225

Tab. 21. Nicht-parametrische Korrelationen des morgendlichen Cortisolabfalls/-anstiegs mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Lehrer-/Erziehereinschätzung

Korrelation zum Cortisol- abfall/-anstieg	Kennwert Aufmerksamkeit Elterneinschätzung	Kennwert Überaktivität Elterneinschätzung	Kennwert Impulsivität Elterneinschätzung	Kennwert ADHS Gesamt Elterneinschätzung
Spearman-Rho	-0,193	-0,311*(n.s.)	-0,229	-0,235
Signifikanz (p)	0,150	0,018	0,087	0,078

Tab. 22. Nicht-parametrische Korrelationen des morgendlichen Cortisolabfalls/-anstiegs mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Elterneinschätzung

Auch hier zeigen sich starke Cluster in der graphischen Darstellung. Wenn man die Korrelation zu Hyperaktivität in beiden Hauptgruppen getrennt analysiert, ergibt sich kein signifikantes Ergebnis.

6.3.2 Emotionaler / bindungsspezifischer Stressor

Wie oben schon erwähnt, wurde das Geschichtenergänzungsverfahren (GEV-B) als ein emotionaler aber auch bindungsspezifischer Stressor verwendet und die relative Differenz (RD K1-K2) zwischen den zwei Cortisolwerten vor und nach dem Verfahren als Stressreaktionsparameter verwendet.

Im Mann-Whitney-U-Test unterscheiden sich die relativen Differenzen nach GEV-B zwischen zwei Hauptgruppen höchst signifikant ($p < 0,000$) von einander, was auf dem Boxplot-Diagramm zu sehen ist (Abb.26.).

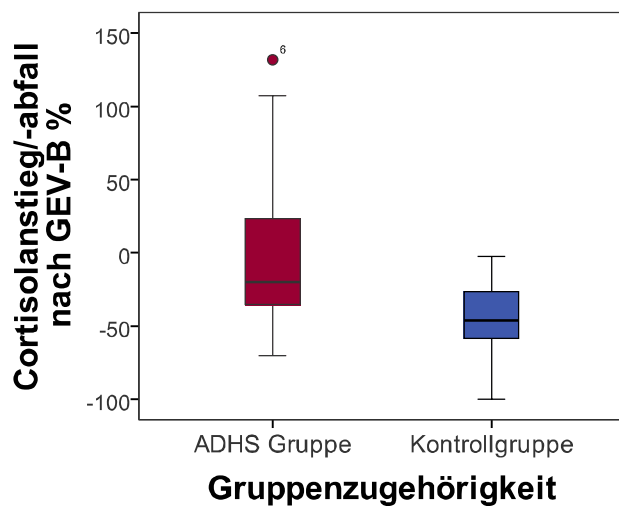


Abb.26. Relative Cortisoldifferenz nach GEV-B %

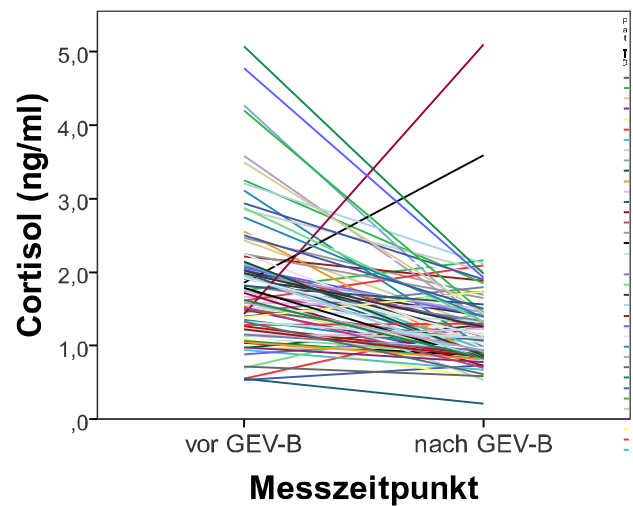


Abb.27. Absolute Cortisolwerte vor und nach GEV-B für einzelne Kinder

Wie der Abb.26. zu entnehmen ist, zeigen die meisten Kinder einen Cortisolabfall nach dem emotionalen Stressor, wobei bei gesunden Jungen dieser deutlich ausgeprägter ist (Kontrollgruppe RD K1-K2=-46,2%, ADHS-Gruppe RD K1-K2=-19,7). Diese Veränderung des Cortisolwertes folgt dem physiologischen morgendlichen Cortisolabfall, der bei ADHS-Jungen sogar steiler war. In diesem Sinne kann man den deutlich niedrigeren Cortisolabfall bei ADHS-Jungen als eine Aktivierung der HPA-Achse verstehen.

Wenn man die einzelnen Cortisolschwankungen in der Abb.27. betrachtet, fällt auf, dass einige Kinder einen Cortisolanstieg zeigen. In Anlehnung an einige vorherige Studien (VanWest et al., 2009; Shin et al., 2007) werden auch hier alle Jungen in zwei Gruppen unterteilt: die s.g. ‚responders‘, die eine echte Stressreaktion zeigen, und die ‚non-responders‘, bei denen ein Cortisolabfall oder keine deutlicher Anstieg auftritt. Hier werden allerdings nur die Kinder als ‚responders‘ bezeichnet, bei denen ein mindestens 10% relativer Anstieg im Cortisolwert auftritt, um die Fälle auszuschließen, bei denen der Cortisolanstieg möglicherweise nur durch Messabweichung entstanden ist (siehe Instrumentenbeschreibung, CV<8%). Diese zwei Gruppen unterscheiden sich in der Verteilung der RD (K1-K2) - Werte im Mann-Whitney-U-Test hoch signifikant von einander ($p=0,000$, Median ‚responders‘ 28,28%, Median ‚non-responders‘ -39,43%).

Anzahl		Stressreaktion		Gesamt
		non-responders	responders	
Gruppenzugehörigkeit	ADHS Gruppe	26	12	38
	Kontrollgruppe	46	0	46
Gesamt		72	12	84

Tab.23. Stressreaktion auf GEV-B im Gruppenvergleich

Aus Tab.23 ist zu entnehmen, dass alle Jungen, die einen signifikanten Cortisolanstieg zeigen, zur ADHS-Gruppe gehören. Wie zu erwarten ist, besteht hier im exakten Test nach Fischer ein höchst signifikanter Unterschied zwischen den zwei Hauptgruppen (gesunde vs. ADHS-Jungen) in der Art der Stressreaktion auf das GEV-B ($p=0,000$).

Im Vergleich der einzelnen Subtypen in der ADHS-Gruppe (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv/impulsiv) ergeben sich keine signifikante Unterschiede im Bezug auf die Stressreaktion (RD K1-K2) nach GEV-B. Die ADHS-Jungen mit verschiedenen Komorbiditäten unterscheiden sich in ihrer Stressreaktion auf GEV-B auch nicht signifikant voneinander.

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang des Ausprägungsgrades jedes der drei Kernsymptome, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, zur Stressreaktion betrachtet. Bis auf den Kennwert Impulsivität, wie von Lehrer/Erzieher beurteilt, korreliert jedes einzelne Symptom (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität, Impulsivität) sowie die Gesamtbeurteilung der Lehrer/Erzieher und der Eltern signifikant mit relativen Cortisoldifferenzen nach GEV-B. Je ausgeprägter die Aufmerksamkeitsstörung sowie Hyperaktivität/Impulsivität ist, desto stärker ist die Stressreaktion auf GEV-B. In den Tab. 24. und 25. sind die Korrelationskoeffizienten sowie die p-Werte für die einzelnen Symptome dargestellt.

Korrelation zur relativen Cortisoldifferenz nach GEV-B	Kennwert Aufmerksamkeit Elterneinschätzung	Kennwert Überaktivität Elterneinschätzung	Kennwert Impulsivität Elterneinschätzung	Kennwert ADHS Gesamt Elterneinschätzung
Spearman-Rho	0,350***(**)	0,367***(**)	0,229*(n.s.)	0,320**(*)
Signifikanz (p)	0,000	0,001	0,036	0,003

Tab. 24. Korrelationen der Stressreaktion auf GEV-B mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Elterneinschätzung

Korrelation zur relativen Cortisoldifferenz nach GEV-B	Kennwert Aufmerksamkeit Lehrer/Erzieher	Kennwert Überaktivität Lehrer/Erzieher	Kennwert Impulsivität Lehrer/Erzieher	Kennwert ADHS Gesamt Lehrer/Erzieher
Spearman-Rho	0,321**(*)	0,351**	0,088	0,320**(*)
Signifikanz (p)	0,004	0,002	0,442	0,004

Tab. 25. Korrelationen der Stressreaktion auf GEV-B mit Kernsymptomen nach FBB-HKS Lehrer-/Erziehereinschätzung

Die graphische Darstellung der Korrelationen zeigt, ähnlich wie mit dem morgendlichen Cortisolspiegel, ein klares Auftreten von Cluster zwischen den zwei Hauptgruppen. Wenn man die Korrelationen in einzelnen Gruppen anschaut, zeigt sich keine signifikante Korrelation in der Kontrollgruppe. Je ausgeprägter aber die Aufmerksamkeitsstörung (Spearman-Rho=-0,486**(*); $p=0,004$) bei ADHS-Jungen ist, desto steiler der Cortisolabstieg nach dem GEV-B. Das heißt, dass Jungen mit ADHS mit weniger ausgeprägten Aufmerksamkeitsstörung stärker auf den emotionalen Stressor reagieren.

6.3.3 Kognitiver Stressor

Als kognitiver Stressor werden in dieser Studie ein non-verbaler Intelligenztest (CMMS) sowie vier ausgewählte Aufgaben aus dem K-ABC eingesetzt. Für die Betrachtung der Stressreaktion auf den kognitiven Stressor werden zwei Maße verwendet: die relative Differenz im Cortisolwert vor und direkt nach dem kognitiven Stressor (RD K3-K4) sowie die AUC-Gesamt (area under the curve) der Stress-Zeit Achse zwischen K3 und K5.

Ergebnisse zur relativen Differenz im Cortisol vor/nach kognitiver Testung

Die relative Differenz der Cortisolwerte vor und nach der kognitiven Testung unterscheidet sich im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant zwischen den zwei Hauptgruppen ($p=0,955$). Im Vergleich der einzelnen Subtypen in der ADHS-Gruppe (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv/impulsiv) ergeben sich im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben keine signifikante Unterschiede im Bezug auf die Stressreaktion (RD K3-K4) nach dem kognitivem Stressor ($p=0,578$). Die ADHS-Jungen mit verschiedenen Komorbiditäten unterscheiden sich in ihrer Stressreaktion auf kognitive Testung auch nicht signifikant voneinander ($p=0,490$).

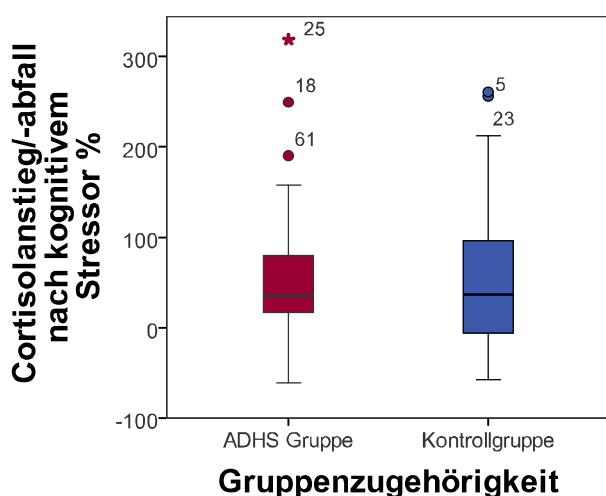


Abb.28. RD K3-K4 nach kognitivem Stressor %

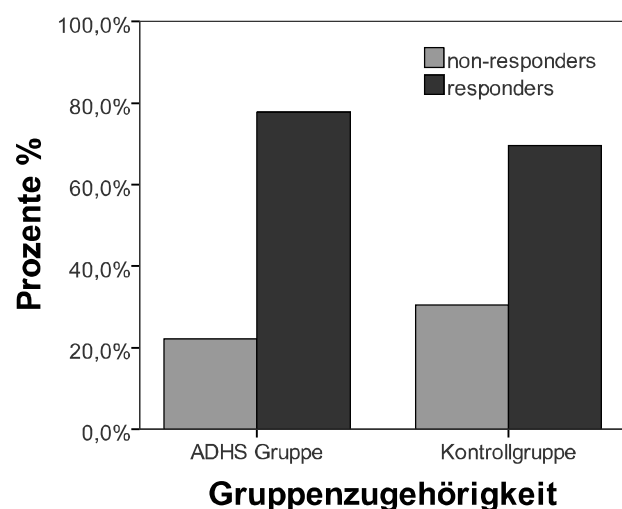


Abb.29. Art der Stressreaktion auf kognitiven Stressor in Hauptgruppen

Wenn man die Cortisolschwankungen in der Abb.28. betrachtet, fällt auf, dass hier die meisten Kinder einen Cortisolanstieg zeigen und nur einige einen Cortisolabfall. Im Gegensatz zur Stressreaktion auf den emotionalen Stressor ist hier der Einfluss des physiologischen morgendlichen Cortisolabfalls nicht mehr zu erwarten.

Wie für das GEV-B werden auch hier alle Jungen in zwei Gruppen unterteilt: die s.g.,responders', die eine Stressreaktion zeigen, und die ,non-responders', bei denen ein Cortisolabfall auftritt. Hier werden auch die Kinder als ,responders' bezeichnet, bei denen ein mindestens 10% relativer Anstieg im Cortisolwert auftritt, um die Fälle auszuschließen, bei denen der Cortisolanstieg möglicherweise nur durch Messabweichung entstanden ist. Diese zwei Gruppen unterscheiden sich in der Verteilung der RD K3-K4 - Werte im Mann-Whitney-U-Test hoch signifikant von einander ($p=0,000$, Median ,responders' 61,65%, Median ,non-responders' -21,04%).

Anzahl		Stressreaktion		Gesamt
		non-responders	responders	
Gruppenzugehörigkeit	ADHS Gruppe	8	28	36
	Kontrollgruppe	14	32	46
Gesamt		22	60	82

Tab.26. Unterteilung der Kinder nach der Stressreaktion auf kognitiven Stressor

Im Chi²-Test ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der responders/non-responders in den zwei Hauptgruppen ($\text{Chi}^2=0,694$, $\text{df}=1$, $p=0,405$).

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang des Ausprägungsgrades jedes der drei Kernsymptome, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, zur Stressreaktion analysiert. Wenn man beide Hauptgruppen als eine Stichprobe betrachtet, korreliert keines der einzelnen Symptome (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität, Impulsivität) sowie keine der Gesamtbeurteilungen (Lehrer/Erzieher und Eltern) mit der relativen Cortisoldifferenz nach kognitiver Testung.

In der ADHS-Gruppe zeigt sich allerdings, ähnlich wie beim emotionalen Stressor, eine negative Korrelation zwischen dem Ausprägungsgrad der Aufmerksamkeitsstörung (Lehrer/Erzieher Urteil) und Stärke der Stressreaktion: je ausgeprägter die Symptomatik, desto schwächer die Stressreaktion auf den kognitiven Stressor (Spearman-Rho=-0,440*(n.s.); $p=0,013$). Diese Korrelation wird allerdings nach der Bonferroni-Korrektur knapp nicht signifikant. In der Kontrollgruppe dagegen korrelieren die zwei Variablen überhaupt nicht mit einander.

Wenn man beide Hauptgruppen als eine Stichprobe betrachtet, ergeben sich zwischen den Kennwerten der einzelnen Symptomen und der Gesamtbeurteilung durch Lehrer/Erzieher und Eltern in

den Gruppen ‚responders‘ und ‚non-responders‘ keine signifikanten Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test. In der ADHS-Gruppe zeigen die ‚non-responders‘ jedoch eine stärker ausgeprägte Aufmerksamkeitsstörung (Lehrer/Erzieher Urteil) als die ‚responders‘.

Ergebnisse zu AUC-GES K3-K5 für den kognitiven Stressor

Die AUC-GES wird als Summe zweier Teilflächen unter der Cortisol-Zeit-Kurve berechnet und spiegelt die Cortisolausschüttung während des Stressors wider. In der ADHS-Gruppe beträgt der AUC-GES Mittelwert 105,96 (SD=46,9, N=31) und in der Kontrollgruppe 120,64 (SD=44,7, N=46), womit die Jungen mit ADHS eine tendenziell niedrigere Cortisolausschüttung während der Testung zeigen (Abb. 30). Im Mann-Whitney-U-Test ergeben sich zwischen diesen zwei Hauptgruppen allerdings keine signifikanten Unterschiede ($p=0,112$).

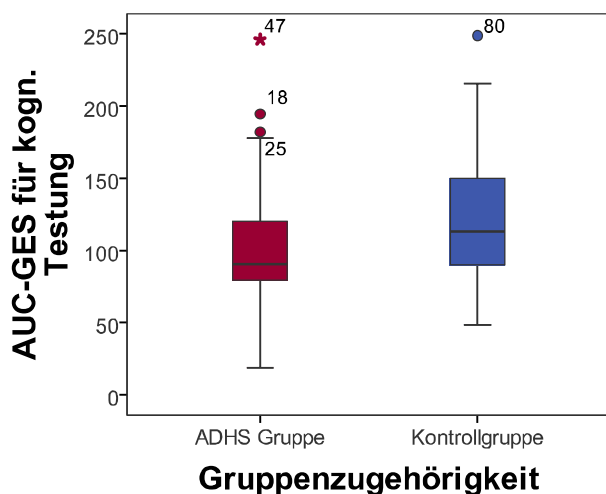


Abb.30. Vergleich der AUC-GES in Hauptgruppen

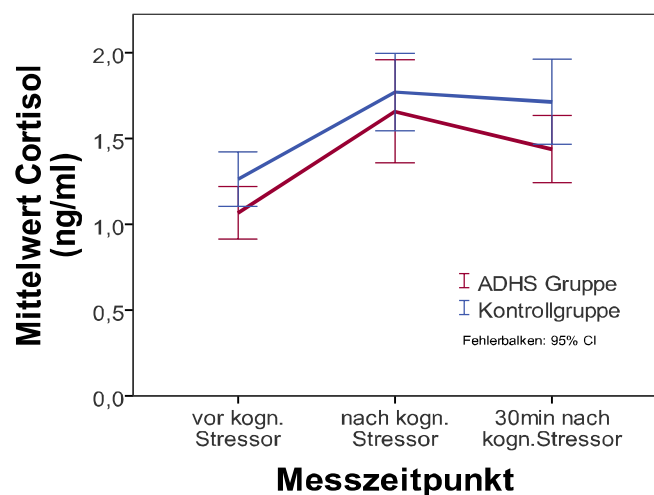


Abb.31. Cortisolschwankung - kogn.Stressor

Die absoluten Cortisolwerte K3, K4 und K5 sind im Kolmogorov-Smirnov-Test alle normalverteilt. Auch hier sieht man die Tendenz, dass Jungen mit ADHS an allen drei Messzeitpunkten etwas niedrigere Cortisolwerte zeigen (Abb.31). Die Unterschiede in den einzelnen Cortisolwerten zwischen den Hauptgruppen erreichen aber die Signifikanz nicht (K3: $p=0,248$; K4: $p=0,088$; K5: $p=0,137$).

Im Vergleich der einzelnen Subtypen in der ADHS-Gruppe (Mischtyp, vorwiegend unaufmerksam, vorwiegend hyperaktiv/impulsiv) ergeben sich im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben keine signifikante Unterschiede im Bezug auf die gesamte Cortisolausschüttung AUC-GES bei kognitivem Stressor ($p=0,337$). Die ADHS-Jungen mit/ohne komorbide Sozialverhaltensstörung unterscheiden sich in AUC-GES auf kognitive Testung auch nicht signifikant voneinander ($p=0,826$).

Neben dem kategorialen Vergleich wird der Zusammenhang des Ausprägungsgrades jedes der drei Kernsymptome, wie von Eltern bzw. Lehrer/Erzieher im Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen (FBB-HKS) beurteilt, zur AUC-GES betrachtet. Hier zeigt sich nur eine interessante

Korrelation, nämlich dass Kinder mit stärker ausgeprägten Aufmerksamkeitsstörung, wie von den Eltern beurteilt, eine niedrigere Cortisolausschüttung (AUC-GES) bei kognitiver Testung haben (Spearman-Rho=-0,267*(n.s.), $p=0,021$), was mit den oben erwähnten Tendenzen im kategorialen Vergleich übereinstimmt. Diese Korrelation wird allerdings nach der Bonferroni-Korrektur auch nicht signifikant. Keiner der anderen einzelnen Symptomen (Hyperaktivität, Impulsivität) sowie keine der Gesamtbeurteilung (Lehrer/Erzieher und Eltern) korreliert signifikant mit der AUC-GES bei kognitiver Testung.

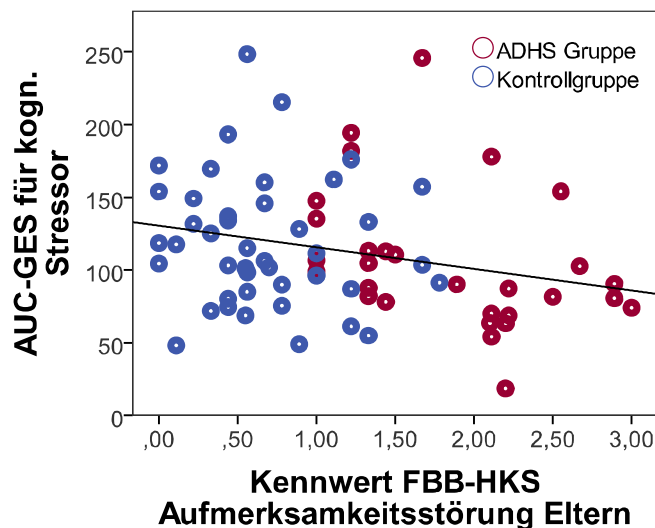


Abb.32. AUC-GES für kogn.Stressor nach Aufmerksamkeitsstörung (Elternbeurteilung)

Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die zwei Hauptgruppen starke Cluster bilden. Eine Überprüfung der Zusammenhänge in den einzelnen Gruppen zeigt, dass ähnlich wie beim Cortisolanstieg nach dem emotionalen und kognitiven Stressor, auch die Cortisolausschüttung während des kognitiven Stressors nur bei ADHS-Jungen von der Ausprägung der Aufmerksamkeitsstörung abhängig ist. Je schwächer die Cortisolausschüttung, desto ausgeprägter ist die Aufmerksamkeitsstörung (Spearman-Rho=-0,471**(*); $p=0,010$).

6.3.4 Kovariablen für Stressreaktionsparameter

Alter:

Vergleichbar mit der Analyse der Kovariablen Alter und soziodemographische Daten bei den absoluten Cortisolwerten (siehe Kap. 6.2.1) wird der Zusammenhang dieser Variablen zu dem morgendlichen Cortisolabfall (RD Basal-K1), zur Stressreaktion auf GEV-B (RD K1-K2), Stressreaktion auf den kognitiven Stressor (RD K3-K4) und zur gesamten Cortisolausschüttung beim kognitiven Stressor (AUC-GES K3-K5) untersucht.

Wenn man die Kinder in sechs Gruppen nach ihrem Alter (jeweils bis zum vollendeten Jahr) unterteilt,

ergibt sich im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ein signifikanter Unterschied für das AUC-GES K3-K5 ($p=0,018$). Aus der Abb.33. lässt sich erkennen, dass ältere Kinder tendenziell niedrigere Cortisolausschüttung beim kognitiven Stressor zeigen, obwohl die Unterschiede nur zwischen den einzelnen Gruppen zu erkennen sind. Die Korrelation zwischen den zwei Variablen ist deswegen nicht signifikant (Spearman-Rho=-0,167, $p=0,145$, $N=77$). Die Stressreaktion auf den kognitiven Stressor (RD K3-K4) nimmt mit dem steigenden Alter auch tendenziell ab (Spearman-Rho=-0,216, $p=0,051$, $N=82$) erreicht aber keine Signifikanz. Für alle anderen Stressreaktionsparameter ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zum Alter des Kindes.

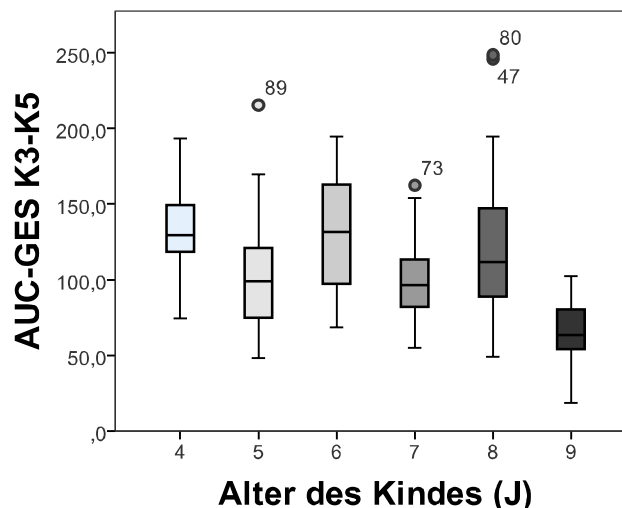


Abb.33. Gesamte Cortisolausschüttung beim kognitiven Stressor nach Alter des Kindes

Soziodemographische Variablen:

Ähnlich wie für das Alter des Kindes, wird der Zusammenhang zwischen fünf soziodemographischen Variablen –Schulabschluss Vater/Mutter, Beruf Vater/Mutter und Familieneinkommen- und den vier o.g. Stressreaktionsparametern untersucht. Nur für die Stressreaktion nach dem kognitiven Stressor (RD K3-K4) ergeben sich signifikante Ergebnisse. Abgesehen von den zwei arbeitslosen Müttern, zeigen Jungen, deren Mütter Hausfrauen waren, schwächere Stressreaktionen als Jungen von Müttern mit anderen Berufen. Dieser Unterschied erreicht die Signifikanz nur in der Kontrollgruppe (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,034$) während Jungen mit ADHS generell niedrigere Stressreaktion zu haben scheinen (Abb.34.).

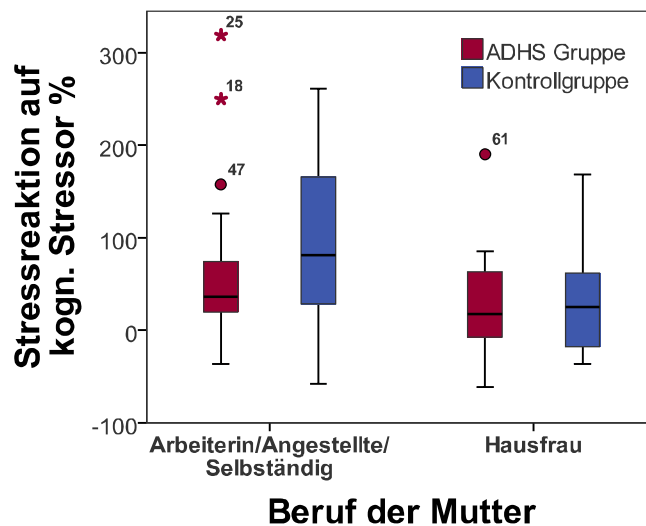


Abb.34. RD K3-K4 nach Kategorien-Beruf der Mutter

Auch der Zusammenhang der neun o.g. belastenden psychosozialen Faktoren zu den Stressreaktionsparametern wird untersucht. Es ergeben sich keine signifikante Ergebnisse bis auf die Todesfälle nahestehender Personen der Mutter (ähnlich wie für den basalen Cortisolwert). Jungen, deren Mütter Todesfälle nahestehender Personen erlebt haben, zeigen im Mann-Whitney-U-Test einen signifikant stärkeren morgendlichen Cortisolabfall ($p=0,021$). In den beiden Hauptgruppen ist dieser Zusammenhang wahrscheinlich wegen der kleineren Fallzahl nicht mehr signifikant.

6.4 Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen und PTBS-Symptomatik des Kindes mit der Aktivität der HPA-Achse

6.4.1 Traumatische Erlebnisse und PTBS-Symptomatik im Gruppenvergleich

Hier wird die Hypothese überprüft, ob Jungen mit ADHS häufiger traumatische Erlebnisse vorweisen und eine stärker ausgeprägte PTBS-Symptomatik zeigen als gesunde Jungen im vergleichbaren Alter.

Life Incidence of Traumatic Events – Parent (LITE-P)

Die Häufigkeit der traumatischen Erlebnisse wird anhand des von den Eltern ausgefüllten Fragebogens LITE-P ermittelt und in einem semi-strukturierten Interview überprüft bzw. ergänzt. Der Bogen besteht aus 16 Items, die nach Nillson und Gustaffson (Nillson et al., 2010; Gustaffson et al., 2008) in traumatische Erfahrungen im Beziehungskontext (sieben Items) und ohne Beziehungskontext (acht Items) unterteilt werden können. Hier wird einerseits die Gesamtanzahl der positiven Items als ein kontinuierliches Maß von Polytrauma betrachtet (PT), andererseits werden zwei Indizes gebildet, indem die positiven Items 1-8 als nIPE Ereignisse (non-interpersonal events) summiert werden und die positiven Items 9-15 als IPE (interpersonal events).

Wie bei der Stichprobenbeschreibung im Detail aufgeführt, wird für diese Analysen die Gesamtstichprobe von 117 Kindern genommen. Bei sieben Kindern fehlten die LITE-P Fragebögen, sodass die Daten von 65 Jungen mit ADHS und 45 gesunden Jungen benutzt werden.

LITE-P Item	ADHS-Gruppe		Kontrollgruppe	
	N	%	N	%
1. Kind erlebte Autounfall	9	13,8	2	4,2
2. Kind bei anderem Unfall verletzt oder im Krankenhaus	30	46,2	17	36,2
3. eine nahestehende Person verletzt	9	13,8	3	6,4
4. Familienmitglied im Krankenhaus	34	52,3	21	44,7
5. Tod eines Familienmitglieds	21	32,3	17	36,2
6. Freund krank oder starb	3	4,6	5	10,6
7. Kind erlebte Feuer	7	10,8	1	2,1
8. Kind erlebte Naturkatastrophe	0	0,0	0	0,0
9. Gegenseitige Verletzung/Zerstörung von Dingen zwischen Erwachsenen	13	20,0	3	6,4
10. Trennung / Scheidung Eltern	18	27,7	4	8,5
11. Misshandlung des Kindes	9	13,8	3	6,4
12. Kind angebunden / eingesperrt	0	0,0	1	2,1
13. Missbrauch des Kindes	0	0,0	0	0,0
14. Kind bedroht	5	7,7	1	2,1
15. Kind ausgeraubt	0	0,0	1	2,1
Zumindest 1 nIPE	52	80,0	36	76,6
Zumindest 1 IPE	27	41,5	8	17,0
Zumindest 1 PT	56	86,2	39	83,0

Tab.27. Häufigkeit traumatischer Erlebnisse

Bis auf den Tod eines Familienmitglieds und den Tod oder Krankheit eines Freundes erleben Jungen mit ADHS häufiger jede Art von Traumata als gesunde Jungen. Ein Chi-Quadrat-Test ergibt einen signifikant höheren Anteil von ADHS Jungen bei denen zumindest ein IPE vorliegt. Dabei treten alle Ereignisse (IPE und nIPE), die in der Gesamtpopulation mehr als einmal vorkamen, bei der ADHS Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen werden im Chi-Quadrat-Test bzw. im exakten Test nach Fischer (Anzahl<5) untersucht. Als signifikant häufiger treten in der ADHS-Gruppe zwei Ereignisse auf: Gegenseitige Verletzung/Zerstörung von Dingen zwischen Erwachsenen ($p=0,036$) und Trennung / Scheidung der Eltern ($p=0,009$).

In Anlehnung an die o.g. Studien wird die Gesamtanzahl an verschiedenen traumatischen Erlebnissen (PT) als ein kontinuierliches Maß von Polytrauma gesehen und auch in zwei Gruppen geteilt, nämlich nIPE und IPE. Hier ist kritisch anzumerken, dass einige Items im LITE-P Fragebogen einen Zusammenhang aufweisen dürften, während andere unabhängig davon sind. Bei 15 Items ist die Bonferroni-Korrektur nicht sinnvoll. In diesem Sinne sind die Daten zum LITE-P-Fragebogen eher als deskriptiv-explorativ zu verstehen.

In der Abb.35. sieht man, dass ADHS-Kinder die einzelnen traumatischen Ereignisse im Beziehungskontext (IPE) unabhängig von ihrer Anzahl häufiger erleben. Im Mann-Whitney-U-Test unterscheidet sich die Verteilung der IPE's zwischen den zwei Hauptgruppen hoch signifikant ($p=0,007$; Tab.28). Bei den nIPE fällt auf, dass ADHS-Jungen häufiger eine hohe Anzahl an traumatischen Erlebnissen haben, obwohl sich die Gesamtverteilung im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant unterscheidet (Abb.36. und Tab.28). Wenn man die Gruppen im Bezug auf das gesamte Polytrauma-Score vergleicht, stellt sich heraus, dass nur ADHS-Kinder eine extrem hohe Anzahl an traumatischen Erlebnissen zeigen (über fünf), während im niedrigeren Bereich die Ergebnisse in den zwei Gruppen vergleichbar sind (Abb.37.). Dementsprechend erreichen die Unterschiede in der Gesamtverteilung des PT-Scores im Mann-Whitney-U-Test keine Signifikanz ($p=0,068$). Wie in der Tab.28 ersichtlich, erleben Kinder mit ADHS durchschnittlich mehr traumatische Erlebnisse als gesunde Kinder.

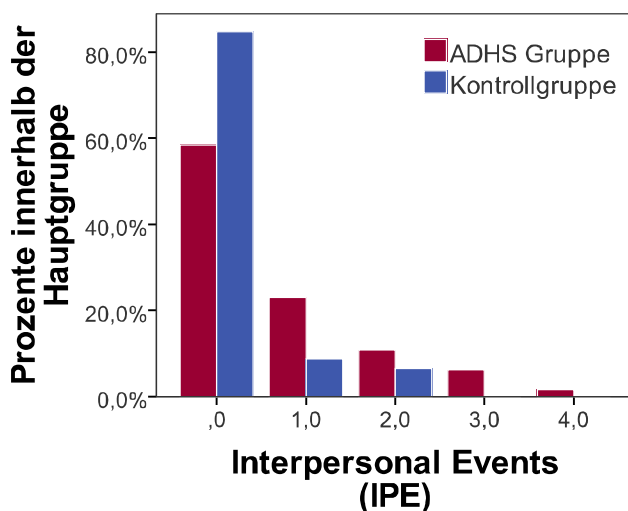


Abb.35. Verteilung der interpersonal Events in Hauptgruppen

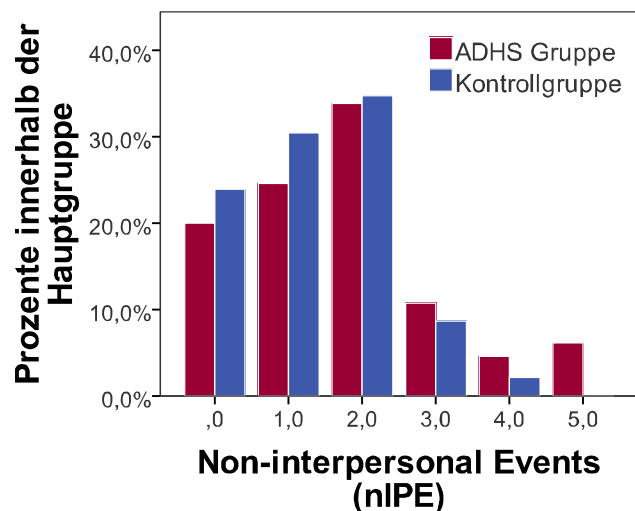


Abb.36. Verteilung der non-interpersonal Events in Hauptgruppen

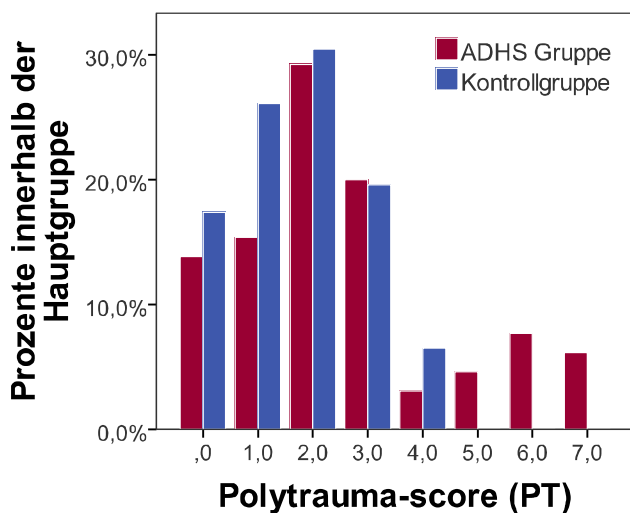


Abb.37. Verteilung der Summe aller traumatischen Erlebnisse (PT) in Hauptgruppen

	ADHS-Gruppe M	Kontroll- gruppe M	p
nIPE	1,7	1,4	0,258
IPE	0,7	0,3	0,007**(*)
PT	2,6	1,9	0,068

Tab. 28. Traumascores in Hauptgruppen und Ergebnisse im Mann-Whitney-U-Test

Neben dem kategorialen Vergleich soll untersucht werden, ob die Anzahl der traumatischen Ereignisse mit der Ausprägung der ADHS-Symptomatik korreliert. Dazu wird zunächst die Korrelation zwischen der Stärke der einzelnen ADHS-Symptomen (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität) im FBB-HKS, wie von Eltern und Lehrer/Erzieher beurteilt, und den traumatischen Erlebnissen betrachtet.

Spearman-Rho		Elternbeurteilung (N=115)				Lehrer-/Erzieherbeurteilung (N=103)			
		Aufmerk-samkeit	Hyperak-tivität	Impul-sivität	Gesamt Score	Aufmerk-samkeit	Hyperak-tivität	Impul-sivität	Gesamt Score
PT	Korr.Koeff	0,250** (n.s.)	0,281** (*)	0,239* (n.s.)	0,273** (*)	0,268** (n.s.)	0,306** (*)	0,154	0,295** (*)
	Sig. (p)	0,007	0,002	0,010	0,003	0,006	0,002	0,121	0,002
n-IPE	Korr.Koeff	0,170	0,145	0,235* (n.s.)	0,192* (n.s.)	0,209* (n.s.)	0,189	0,128	0,208* (n.s.)
	Sig. (p)	0,069	0,123	0,011	0,040	0,034	0,056	0,199	0,035
IPE	Korr.Koeff	0,294*** (*)	0,343*** (**)	0,174	0,296*** (*)	0,308** (*)	0,368*** (**)	0,188	0,348*** (**)
	Sig. (p)	0,001	0,000	0,162	0,001	0,002	0,000	0,057	0,000

Tab.29. Nichtparametrische Korrelation der traumatischen Erlebnisse mit ADHS-Symptomen im FBB-HKS

Der Tabelle 29. ist zu entnehmen, dass sowohl die ‚interpersonal Events‘ als auch das gesamte ‚PT-Score‘ mit den Symptomen Aufmerksamkeitsstörung und Hyperaktivität sowie mit der Gesamtbeurteilung im FBB-HKS der Lehrer/Erzieher und Eltern korrelieren. Die Korrelation erreicht allerdings nach der Bonferroni-Korrektur nur für die IPE's und die Hyperaktivität / Gesamtbeurteilung beim PT-Score die Signifikanz. Die Korrelation mit dem Symptom Impulsivität ist nicht gegeben. Die oben erwähnten Unterschiede bezüglich. der traumatischen Ereignisse der Kinder zwischen den ADHS- und gesunden Jungen kommen hier noch mehr zum Ausdruck: je mehr traumatische Erlebnisse die Kinder insgesamt haben, aber besonders im Beziehungskontext, desto ausgeprägter ist die ADHS-Symptomatik.

Die Abb. 38. und Abb.39 zeigen beispielhaft in zwei verschiedenen Weisen die Korrelation der ADHS-Symptomatik (FBB-HKS Aufmerksamkeitsstörung und Gesamtscore) mit der Anzahl der traumatischen Erlebnisse im Polytrauma-Score . Ähnliche Diagramme ergeben sich für die IPE.

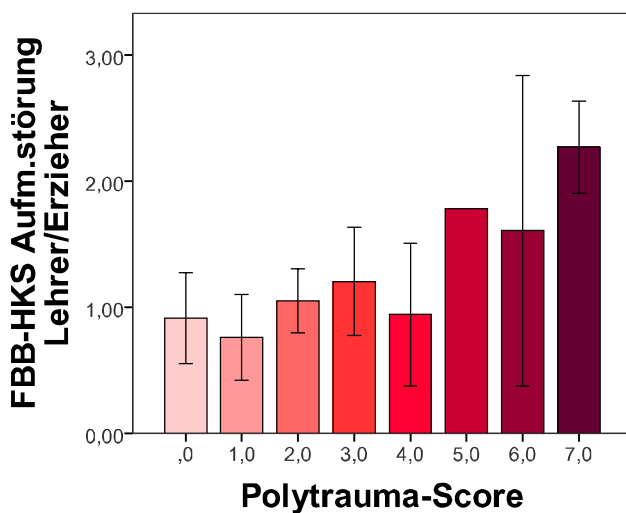


Abb.38. Aufmerksamkeitsstörung (Lehrer/Erzieher) nach Anzahl der PT-Items

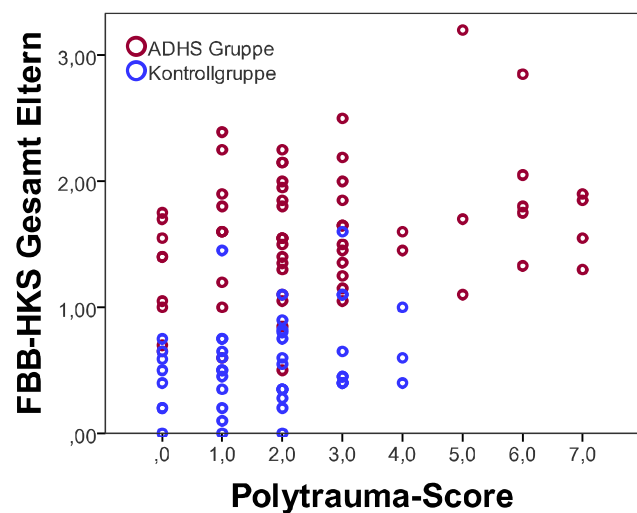


Abb.39. ADHS-Symptomatik (Eltern) nach Anzahl der PT-Items

Die Kennwerte für die Aufmerksamkeitsstörung im FBB-HKS nach Lehrer/Erzieher- und Elterneinschätzung korrelieren signifikant mit dem Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt, weswegen hier das Alter als Kovariable berücksichtigt werden muss. Der Tab.30. ist zu entnehmen, dass die Korrelationskoeffizienten Spearman-Rho und Pearson für diese Daten vergleichbar sind. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen ADHS-Symptomatik und traumatischen Erlebnissen (PT und IPE) mit der Kovariable ‚Alter‘ auch mittels linearer Regression gemacht werden kann und zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führt.

Korrelation nach Pearson		Elternbeurteilung (N=115)				Lehrer-/Erzieherbeurteilung (N=103)			
		Aufmerk-samkeit	Hyperak-tivität	Impul-sivität	Gesamt Score	Aufmerk-samkeit	Hyperak-tivität	Impul-sivität	Gesamt Score
PT	Korr.Koeff	0,305*** (*)	0,304*** (*)	0,000	0,337*** (**)	0,320*** (*)	0,262** (n.s.)	0,121	0,300** (*)
	Sig. (p)	0,001	0,001	0,996	0,000	0,001	0,008	0,222	0,002
n-IPE	Korr.Koeff	0,167	0,167	0,042	0,201* (n.s.)	0,234* (n.s.)	0,144	0,076	0,200* (n.s.)
	Sig. (p)	0,075	0,075	0,657	0,031	0,017	0,146	0,446	0,043
IPE	Korr.Koeff	0,330*** (**)	0,341*** (**)	-0,046	0,350*** (**)	0,317*** (*)	0,322*** (*)	0,163	0,327*** (*)
	Sig. (p)	0,000	0,000	0,625	0,000	0,001	0,001	0,100	0,001
Al-ter	Korr.Koeff	0,403*** (**)	0,072	-0,036	0,245** (n.s.)	0,291** (*)	0,022	0,124	0,195* (n.s.)
	Sig. (p)	0,000	0,436	0,695	0,007	0,002	0,820	0,204	0,046

Tab.30. Parametrische Korrelation der traumatischen Erlebnisse und des Alters mit ADHS-Symptomen im FBB-HKS

	Aufmerksamkeitsstörung Eltern		Aufmerksamkeitsstörung Erzieher/Lehrer	
	<i>R</i> ²	<i>Beta</i>	<i>R</i> ²	<i>Beta</i>
Prädiktor				
Model 1	0,228 **		0,186 **	
Polytrauma (PT)		0,263*		0,304**
Alter		0,370**		0,290*
Model 2	0,243 **		0,184 **	
IPE		0,368**		0,300**
Alter		0,290**		0,289*

Tab.31. Regressionsmodelle für Aufmerksamkeitsstörung nach Eltern- / Lehrereinschätzung

Wie der Tabelle 31. zu entnehmen ist, fungieren der gesamte Polytrauma-Score, aber noch mehr die Anzahl der IPEs, als signifikante bzw. hoch signifikante Prädiktoren für die Aufmerksamkeitsstörung bei

den untersuchten Jungen.

Wie in der Abb.39. deutlich zu sehen ist, zeigen sich auch hier Cluster zwischen den zwei Hauptgruppen, da Jungen mit ADHS eine deutlich ausgeprägtere Aufmerksamkeitsstörung und deutlich mehr traumatische Erlebnisse zeigen. Ähnliche Phänomene sind beim Kernsymptom Hyperaktivität und bei der Gesamtsymptomatik zu beobachten. Aus diesem Grund werden die Korrelationen auch getrennt in Hauptgruppen analysiert.

In der ADHS-Gruppe (N=63) zeigen sich Tendenzen für die Korrelation des Kernsymptoms Aufmerksamkeitsstörung sowie der ADHS-Gesamtsymptomatik nach Elterneinschätzung (E) mit dem Polytrauma-Score (PT) (Aufm: Spearman-Rho=0,227; p=0,073; Gesamt ADHS: Spearman-Rho=0,236; p=0,062) sowie mit den IPE's (Aufm: Spearman-Rho=0,238; p=0,060; Gesamt: Spearman-Rho=0,242; p=0,056).

Nach der Bonferroni-Korrektur zeigt sich in der Kontrollgruppe (N=45) auch nur eine Tendenz für die Korrelation des Kernsymptoms Hyperaktivität und IPE's (E: Spearman-Rho=0,366*(n.s.); p=0,013). Zu dem Polytrauma-Score ergeben sich Tendenzen für das Kernsymptom Hyperaktivität (E: Spearman-Rho=0,266; p=0,077) sowie für die Aufmerksamkeitsstörung (L/E: Spearman-Rho=0,282; p=0,064).

Die Tatsache, dass die Korrelation zwischen der ADHS-Symptomatik und den IPE's bzw. PT in den einzelnen Gruppen keine Signifikanz erreicht könnte auch mit der kleinen Fallzahl zusammenhängen. Aus diesem Grund wird der Einfluss der IPE's und PT, kontrolliert für Alter und Gruppenzugehörigkeit, auch in einem linearen Regressionsmodell überprüft. Anhand der Tab.32. ist zu sehen, dass der Einfluss der zwei Variablen IPE's und PT trotzdem signifikant bleibt.

Prädiktor	Aufmerksamkeitsstörung Eltern		Aufmerksamkeitsstörung Erzieher/Lehrer	
	R^2	$Beta$	R^2	$Beta$
Model 1	0,600 ***		0,593 ***	
Polytrauma (PT)		0,134*		0,146*
Alter		0,300***		0,224**
Gruppe (ADHS vs. Kontrolle)		0,637***		0,673***
Model 2	0,603 ***		0,581 ***	
IPE		0,144*		0,134*
Alter		0,300***		0,224**
Gruppe (ADHS vs. Kontrolle)		0,631***		0,680***

Tab.32. Regressionsmodelle für Aufmerksamkeitsstörung nach Eltern- / Lehrereinschätzung

Elternfragebogen zur posttraumatischen Belastungsstörung bei Kindern (PROPS)

Beim PROPS werden die Eltern in 32 Items zu Symptomen einer PTBS bei ihrem Kind befragt. Die Stärke der Symptome wird in einer dreistufigen Skala beurteilt (0-3). Das Gesamtscore von über 14 wird als klinisch auffällig bewertet und korreliert stark mit dem Vorhandensein einer PTBS. (Greenwald, 2000; Greenwald & Rubin, 1999; Wiedemann & Greenwald, 2000).

Für die Analyse werden Daten von 66 Jungen mit ADHS und 46 gesunden Jungen verwendet. Der Gesamtscore im PROPS liegt in der ADHS-Gruppe bei 18 ± 10 und in der Kontrollgruppe bei 6 ± 4 . Im Mann-Whitney-U-Test ergibt sich ein höchst signifikanter Unterschied ($p=0,000$) in der Verteilung der PROPS-Gesamtwerte zwischen den zwei Gruppen (Abb.40).

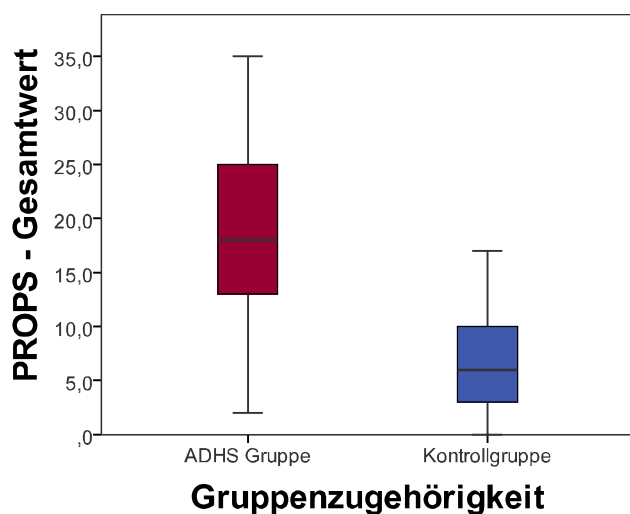


Abb.40.. PROPS-Gesamtscore in Hauptgruppen*

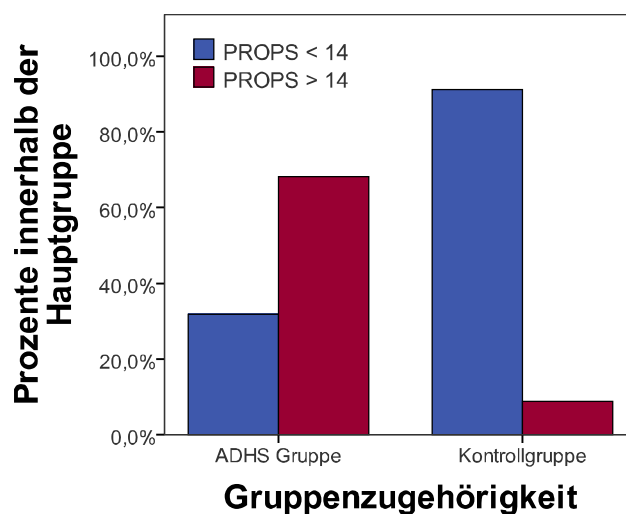


Abb.41. Klinische Auffälligkeit nach PROPS-Gesamtscore (>14)

*Ein Patient mit PROPS-Gesamtwert von 61 und V.a. PTBS ist nicht dargestellt.

Wenn man die Verteilung der klinisch auffälligen Kinder (PROPS>14) in den zwei Gruppen betrachtet, ergeben sich im Chi-Quadrat-Test auch höchst signifikante Unterschiede ($\chi^2=38,978$, $df=1$, $p=0,000$).

Anzahl		PROPS-Gesamt		Gesamt
		klinisch unauffällig <14	klinisch auffällig >14	
Gruppenzugehörigkeit	ADHS Gruppe	21	45	66
	Kontrollgruppe	42	4	46
Gesamt		63	49	112

Tab.33. Anzahl der klinisch auffälligen Kinder in Hauptgruppen

Jungen mit ADHS zeigen häufiger alle im PROPS aufgelisteten Symptome, wobei sich im χ^2 -Test signifikante Unterschiede zwischen den Hauptgruppen zu folgenden Symptomen zeigen:

Konzentrationsprobleme ($p=0,000$), Stimmungsschwankungen ($p=0,000$), ‚klingt sich häufig aus‘ ($p=0,000$), Schuldgefühle ($p=0,001$), Ängstlich ($p=0,021$), ‚streitet häufig‘ ($p=0,001$), rechthaberisch mit

Gleichaltrigen ($p=0,001$), traurig/deprimiert ($p=0,002$), ‚fühlt sich schlecht behandelt‘ ($p=0,002$), ‚gerät in Schwierigkeiten‘ ($p=0,000$), furchtsam ($p=0,017$), zurückgezogen ($p=0,009$), nervös ($p=0,001$), schreckhaft ($p=0,007$), reizbar ($p=0,000$), jähzornig ($p=0,000$), ‚bringt Einwände vor‘ ($p=0,001$), verschlossen ($p=0,041$), interessenlos ($p=0,001$), Schlafprobleme ($p=0,001$), Alpträume ($p=0,003$) und häufige Magenschmerzen ($p=0,007$). Hier ist auch kritisch anzumerken, dass die einzelnen Items in manchen Fällen unter einander zusammenhängen, sodass diese Datenanalyse eher einen deskriptiven / explorativen Charakter hat.

Zu folgenden PTBS-Symptomen zeigen ADHS-Kinder keine signifikant höheren Werte im PROPS:

Kopfschmerzen ($p=0,161$), Essstörung ($p=0,702$), Einnässen ($p=0,191$), Grübeln ($p=0,091$), überwacht ($p=0,140$), meidet frühere Interessen ($p=0,294$), wiederholt gleiche Tätigkeit‘ ($p=0,222$) und irrationale Ängste ($p=0,074$).

Sehr interessant ist auch, dass die Anzahl der traumatischen Erlebnisse (PT und IPE), wie im LITE-P erfasst, höchst signifikant mit dem PROPS-Gesamtscore korreliert (PT: Spearman-Rho= $0,336^{***(**)}$, $p=0,000$; IPE: Spearman-Rho= $0,382^{***(**)}$, $p=0,000$). Zu nIPE ergibt sich nach der Bonferroni-Korrektur kein signifikanter Zusammenhang (Spearman-Rho= $0,213^{*(n.s.)}$, $p=0,021$). Wenn man sich die Ergebnisse in beiden Hauptgruppen getrennt anschaut, bleiben die Korrelationen nur in der ADHS-Gruppe signifikant (PT: Spearman-Rho= $0,316^{(*)}$, $p=0,012$; IPE: Spearman-Rho= $0,382^{(*)}$, $p=0,014$).

Neben dem kategorialen Vergleich wird auch der Zusammenhang der PTBS-Symptome, wie mit PROPS gemessen, zur ADHS-Symptomatik (FBB-HKS) untersucht. Es zeigt sich eine hoch bis höchst signifikante Korrelation zwischen dem PROPS-Gesamtwert und der Ausprägung jedes einzelnen ADHS-Symptoms sowie der gesamten ADHS-Symptomatik sowohl in der Eltern- als auch in der Lehrer-/Erzieherbeurteilung (Tab. 33). Je häufiger die untersuchten Jungen PTBS-Symptome haben, desto ausgeprägter ist die gesamte ADHS-Symptomatik, unabhängig vom Beurteiler.

Spearman-Rho für PROPS-Gesamtwert	FBB-HKS Eltern				FBB-HKS Lehrer/Erzieher			
	Aufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität	Gesamtwert	Aufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität	Gesamtwert
Korr.Koeff.	0,585*** (**)	0,548*** (**)	0,515*** (**)	0,601*** (**)	0,515*** (**)	0,410*** (**)	0,269** (*)	0,469*** (**)
p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000*	0,005	0,000

Tab.34. Nichtparametrische Korrelation des PROPS-Gesamtwerts mit ADHS-Symptomen

Die Kennwerte für die Aufmerksamkeitsstörung im FBB-HKS nach Lehrer/Erzieher- und Elterneinschätzung korrelieren signifikant mit dem Alter des Kindes zum Untersuchungszeitpunkt,

weswegen hier das Alter als Kovariable berücksichtigt werden muss. Den Tab.34. und Tab.35. ist zu entnehmen, dass die Korrelationskoeffizienten Spearman-Rho und Pearson für die Aufmerksamkeitsstörung vergleichbar sind. Deswegen ist davon auszugehen, dass die Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Aufmerksamkeitsstörung und PROPS-Gesamtwerten mit der Kovariable ‚Alter‘ auch mittels linearer Regression gemacht werden kann und zu keiner Verzerrung der Ergebnisse führt..

Pearson für PROPS-Gesamtwert	FBB-HKS Eltern				FBB-HKS Lehrer/Erzieher			
	Aufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität	Gesamtwert	Aufmerksamkeit	Hyperaktivität	Impulsivität	Gesamtwert
Korr.Koeff.	0,585*** (**)	0,512*** (**)	-0,057	0,589*** (**)	0,430*** (**)	0,279** (*)	0,209* (n.s.)	0,388*** (**)
P	0,000	0,000	0,543	0,000	0,000	0,004	0,032	0,000

Tab.35. Parametrische Korrelation des PROPS-Gesamtwerts mit ADHS-Symptomen

Es ergeben sich für die Aufmerksamkeitsstörung höchst signifikante lineare Regressionsmodelle, kontrolliert für das Alter der Kinder (Tab.36.). Interessanterweise zeigt sich ein stärkerer Zusammenhang zwischen den beschriebenen Symptomen nach Elterneinschätzung, wahrscheinlich weil der PROPS auch von den Eltern ausgefüllt wurde. Trotzdem ist der Zusammenhang sogar zu den ADHS-Symptomen nach Lehrer/Erziehereinschätzung auch hoch signifikant.

Prädiktor	Aufmerksamkeitsstörung / Eltern		Aufmerksamkeitsstörung Erzieher/Lehrer	
	R^2	$Beta$	R^2	$Beta$
Model 1	0,439 **		0,237 **	
PROPS-Gesamt		0,530**		0,401**
Alter		0,316**		0,231

Tab.36. Regressionsmodelle für Aufmerksamkeitsstörung nach Eltern- / Lehrereinschätzung

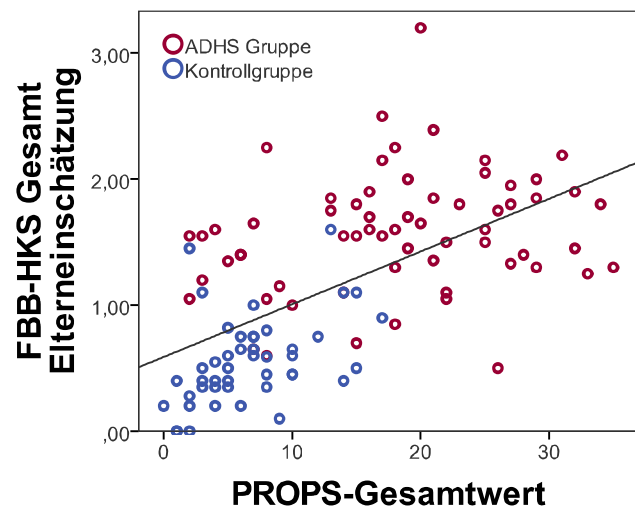
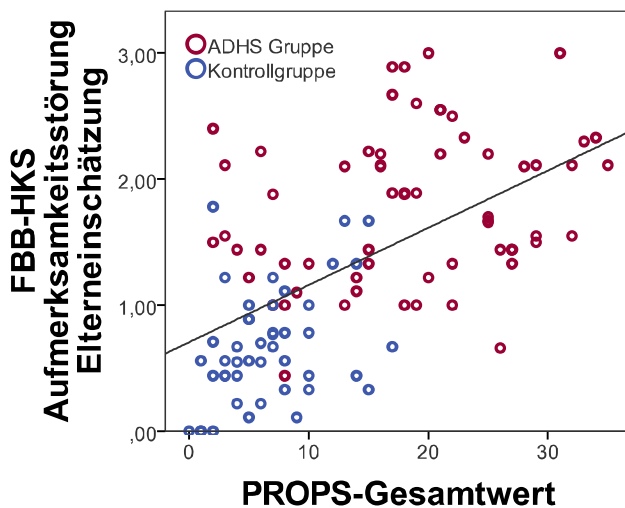


Abb. 42. + Abb.43. Korrelation der PROPS-Gesamtwerte und Aufmerksamkeitsstörung / ADHS-Symptome nach Elterneinschätzung*

*Ein Patient mit PROPS-Gesamtwert von 61 und V.a. PTBS ist nicht dargestellt.

Auch hier werden die Korrelationen getrennt für zwei Hauptgruppen (ADHS- und Kontrollgruppe) überprüft. In der ADHS-Gruppe zeigen sich nach der Bonferroni-Korrektur nur Tendenzen für die Korrelation der Aufmerksamkeitsstörung sowie des ADHS-Gesamtwerts nach Elterneinschätzung mit dem PROPS-Score (Aufm: Spearman-Rho=0,272*(n.s.), $p=0,030$; ADHS-Gesamt: Spearman-Rho=0,251*(n.s.), $p=0,046$).

Unter den gesunden Kindern zeigen nach der Bonferroni-Korrektur alle Kernsymptome nach Elternurteil auch nur Tendenzen für Korrelationen mit dem PROPS-Score: Aufmerksamkeitsstörung (Spearman-Rho=0,345*(n.s.), $p=0,020$), Hyperaktivität (Spearman-Rho=0,320*(n.s.), $p=0,032$), Impulsivität (Spearman-Rho=0,384***(n.s.), $p=0,009$). Für das ADHS-Gesamtwert ergibt sich eine signifikante Korrelation mit dem PROPS-Gesamtscore (Spearman-Rho=0,498***(*), $p=0,001$).

Die Tatsache, dass die Korrelation zwischen der ADHS-Symptomatik und dem PROPS-Gesamtscore in den einzelnen Gruppen meistens keine Signifikanz erreicht könnte auch mit der kleinen Fallzahl zusammenhängen. Aus diesem Grund wird der Einfluss des PROPS-Gesamtscores, kontrolliert für Alter und Gruppenzugehörigkeit, auch in einem linearen Regressionsmodell überprüft. Anhand der Tab.37. ist zu sehen, dass sein Einfluss nur für die Symptomatik nach Elternurteil signifikant bleibt.

	Aufmerksamkeitsstörung Eltern		Aufmerksamkeitsstörung Erzieher/Lehrer	
Prädiktor	R^2	$Beta$	R^2	$Beta$
Model 1	0,634 ***		0,527 ***	
PROPS		0,224**		0,009
Alter		0,300***		0,203**
Gruppe (ADHS vs. Kontrolle)		0,544***		0,693***
	ADHS-Gesamt Eltern		ADHS-Gesamt Erzieher/Lehrer	
Model 2	0,582 ***		0,501 ***	
PROPS		0,134**		-0,080
Alter		0,126*		0,118
Gruppe (ADHS vs. Kontrolle)		0,578***		0,742***

Tab.37. Regressionsmodelle für Aufmerksamkeitsstörung und ADHS-Gesamtsymptomatik nach Eltern- / Lehrereinschätzung

Der Vergleich zwischen den zwei PROPS-Gruppen zeigt, dass die als klinisch auffällig eingestufteten Kinder (>14) im Durchschnitt viel ausgeprägtere ADHS-Symptome haben als die klinisch unauffälligen Jungen (PROPS<14). Im Mann-Whitney-U-Test ergeben sich zwischen diesen zwei Gruppen höchst signifikante Unterschiede für jedes einzelne ADHS-Symptom sowie für das Gesamtwert im FBB-HKS ($p=0,000^{***}(**)$), (bis auf die Impulsivität nach Lehrer/Erziehereinschätzung, die keinen signifikanten Unterschied zeigt ($p=0,019^*(n.s.)$)).

6.4.2 Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen bzw. PTBS-Symptomatik und absoluten Cortisolwerten

Basale Cortisolwerte

Im Kapitel 6.2. wurden die basalen Cortisolwerte im Gruppenvergleich analysiert. Hier soll der Zusammenhang dieser Werte zu traumatischen Erlebnissen und womöglich entwickelten PTBS-Symptomen untersucht werden. Für diese Analyse stehen Daten von 61 Kindern zur Verfügung.

Es ergibt sich keine signifikante Korrelation zwischen den basalen Cortisolwerten und der Anzahl traumatischer Erlebnisse, weder der gesamten Polytrauma-Score noch zu den IPEs und nIPEs. Die basalen Cortisolwerte korrelieren auch nicht signifikant mit den posttraumatischen Symptomen, wie mit dem PROPS erfasst. In den zwei PROPS-Gruppen klinisch auffällig vs. nicht auffällig ergeben sich im

Mann-Whitney-U-Test auch keine Unterschiede im basalen Cortisol.

Morgendliche Cortisolwerte (9 Uhr)

Die Anzahl der traumatischen Erlebnisse im LITE-P zeigt auch zu den morgendlichen Cortisolspiegeln keine Korrelation. Die Ergebnisse zu den einzelnen potentiell traumatisierenden Ereignissen zeigen, dass Kinder, deren Eltern getrennt oder geschieden sind, signifikant höhere morgendliche Werte haben (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,046$). Wenn man die zwei Hauptgruppen getrennt betrachtet, fällt auf, dass dieser Zusammenhang besonders in der Kontrollgruppe ausgeprägt ist. Die Cortisolwerte der ADHS-Jungen bleiben relativ niedrig unabhängig von diesem Ereignis (Abb.44). Die restlichen Erlebnisse scheinen nicht mit dem Cortisolspiegel zusammenzuhängen.

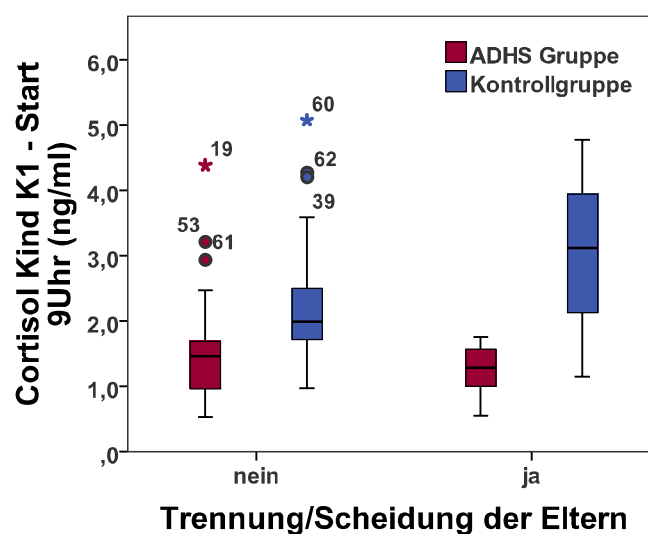


Abb.44. Morgendliche Cortisolwerte der Kinder bei Trennung/Scheidung ihrer Eltern

Dafür ist erst einmal eine hoch signifikante Korrelation zwischen den morgendlichen Cortisolwerten und den posttraumatischen Symptomen, erfasst im PROPS (Spearman-Rho=-0,381, $p=0,000$), festzustellen. Je stärker ausgeprägt die posttraumatischen Symptome sind, desto niedriger ist der morgendliche Cortisolspiegel.

Wenn man aber die Ergebnisse im Streu-Punkt-Diagramm betrachtet, fällt auf, dass diese Korrelation stark vom Gruppeneffekt geprägt ist (Abb.45), was auch durch den hoch signifikanten Unterschied sowohl im morgendlichen Cortisolspiegel als auch in PROPS-Gesamtwerten zwischen den zwei Hauptgruppen zu erklären ist.

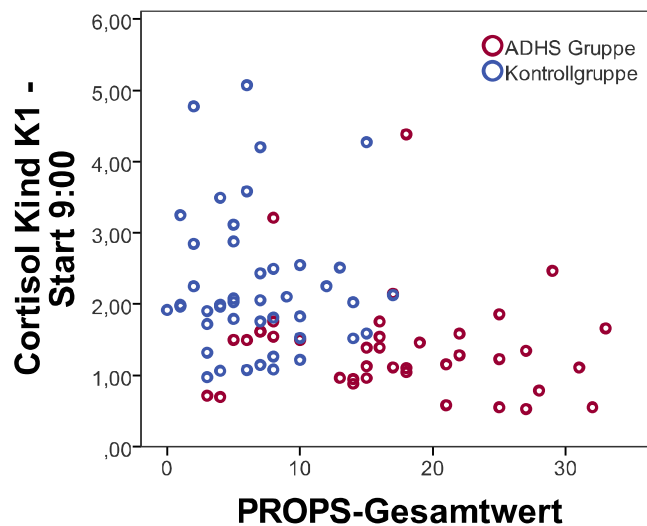


Abb.45. Morgendliche Cortisolwerte in Korrelation zu den PROPS-Gesamtwerten

Auf dem Diagramm ist zudem deutlich zu sehen, dass bei klinisch auffälligen PROPS-Gesamtwerten (>14) die Cortisolspiegel deutlich niedriger sind. Im Mann-Whitney-U-Test unterscheiden sich auch diese zwei Gruppen (klinisch auffällig vs. nicht auffällig) signifikant im Cortisolspiegel um 9 Uhr ($p=0,003$, klinisch auffällige Jungen $K1=1,34\pm0,91$, $N=29$; nicht auffällige Jungen $K1=1,91\pm0,95$, $N=55$).

Da sich die Ausprägung der PTBS-Symptome in zwei Hauptgruppen auch stark und signifikant unterscheidet (Abb.45), wird deren Einfluss auf die morgendlichen Cortisolwerte in beiden Hauptgruppen getrennt analysiert. Dabei zeigt sich keine signifikante Korrelation; weder in der ADHS- noch in der Kontrollgruppe.

Cortisolwerte um 12:30

Es ergibt sich keine signifikante Korrelation zwischen den Cortisolwerten um 12:30 und der Anzahl traumatischer Erlebnisse, weder des gesamten Polytrauma-Scores noch zu den IPEs und nIPEs. Die Cortisolwerte um 12:30 korrelieren auch nicht signifikant mit den posttraumatischen Symptomen, wie mit dem PROPS erfasst. In den zwei PROPS-Gruppen, klinisch auffällig vs. nicht auffällig, ergeben sich im Mann-Whitney-U-Test auch keine Unterschiede des Cortisols um 12:30.

6.4.3 Zusammenhang von traumatischen Erlebnissen und PTBS-Symptomatik mit der Reagibilität der HPA-Achse

Als Maß für die Reagibilität der HPA-Achse werden dieselben Variablen verwendet, wie im Kapitel 6.3 beschrieben:

- relative Differenz zwischen den basalen Cortisolwerten und dem Cortisolwert K1
(**RD Basal-K1**) = morgendlicher Cortisolabfall

- relative Differenz im Cortisolspiegel vor und nach dem GEV-B (**RD K1-K2**) = Stressreaktion auf den emotionalen/bindungsspezifischen Stressor
- relative Differenz im Cortisolspiegel vor und direkt nach dem kognitiven Stressor (**RD K3-K4**) = Stressreaktion auf den kognitiven Stressor
- AUC-GES für die Cortisolwerte vor, direkt nach sowie 30min nach dem kognitiven Stressor (**AUC-GES K3-K5**) = widerspiegelt gesamte Cortisolausschüttung während des kognitiven Stressors

Für alle vier Werte werden nicht-parametrische Korrelationen mit PT, IPE, nIPE und PROPS-Gesamtwert errechnet. Für die Anzahl der traumatischen Erlebnisse im LITE-P (PT, IPE, nIPE) ergeben sich zu keinem der Stressreaktionswerte signifikante Korrelationen. Der PROPS-Gesamtwert scheint mit einigen Werten der Stressreaktion zu korrelieren, erreicht aber nur für die Stressreaktion auf das GEV-B Signifikanz (Tab.38). Interessant ist, dass nur diese Korrelation positiv ist, nämlich je stärker die PTBS-Symptomatik ausgeprägt ist, desto höher ist die Stressreaktion auf das GEV-B. Bei dem kognitiven Stressor ist die Tendenz genau umgekehrt: je höher die PROPS-Werte, desto schwächer die Stressreaktion. Auch der morgendliche Cortisolabfall ist bei stärker ausgeprägter PTBS-Symptomatik tendenziell steiler.

Korrelation		RD (Basal-K1)	RD (K1-K2)	RD (K3-K4)	AUC-GES (K3-K5)
PROPS- Gesamtwert	Spearman-Rho	-0,250	0,282*	-0,192	-0,167
	p	0,058	0,011	0,089	0,154

Tab.38. Korrelation der PROPS-Gesamtwerte mit versch. Parameter der Stressreaktionsbereitschaft

Die bildliche Darstellung der einzig signifikanten Korrelation zeigt allerdings, dass der Gruppeneffekt auch hier eine wichtige Rolle spielt, denn die zwei Hauptgruppen (ADHS vs. Kontrolle) unterscheiden sich signifikant sowohl in der Stärke der Stressreaktion auf das GEV-B als auch in den PROPS-Gesamtwerten. Jungen mit ADHS schneiden generell in beiden Variablen höher ab (Abb.46.).

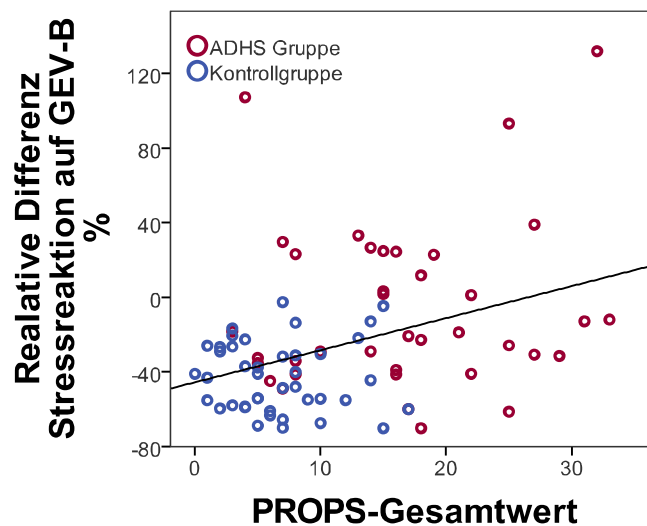


Abb.46. Stressreaktion auf das GEV-B in Korrelation zur posttraumatischen Symptomatik

In den einzelnen Hauptgruppen erreicht diese Korrelation allerdings keine Signifikanz, da auch hier ein starkes Clustern der Ergebnisse zu sehen ist.

Im kategorialen Vergleich, klinisch auffällige vs. nicht auffällige Kinder nach PROPS-Gesamtwert, zeigen sich auch signifikante Unterschiede im Mann-Whitney-U-Test: klinisch auffällige Kinder haben eine im Durchschnitt höhere Stressreaktion als klinisch unauffällige bzw. die meisten zeigen einen niedrigeren Cortisolabfall während des GEV-B ($p=0,011$, klinisch auffällige Jungen $RD=-9,88\pm46,71$; nicht auffällige Jungen $RD=-34,09\pm32,31$). Auch hier ergeben sich allerdings keine Unterschiede, wenn man die Zusammenhänge getrennt in zwei Hauptgruppen vergleicht.

Wenn man die eigentliche Stressreaktion betrachtet, nämlich nur die Kinder die einen Cortisolanstieg von über 10% zeigen und als ‚responders‘ bezeichnet werden können, sieht man, dass die ‚responders‘ auf das GEV-B signifikant häufiger klinisch auffällige PROPS-Gesamtwerte haben als die ‚non-responders‘ ($\chi^2=3,96$, $df=1$, $p=0,047$). Sie haben auch im Durchschnitt signifikant höhere PROPS-Gesamtwerte (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,017$).

Anzahl		PROPS-Gesamtwert		Gesamt
		klinisch unauffällig <14	klinisch auffällig >14	
Stressreaktion auf GEV-B	non-responders	49	20	69
	responders	5	7	12
Gesamt		54	27	81

Tab.39. Verteilung der klinisch auffälligen Jungen (PROPS) nach der Stressreaktion auf GEV-B

Die vergleichbare Analyse für den kognitiven Stressor ergibt keinen signifikanten Unterschied ($\chi^2=1,21$, $p=0,271$).

6.5 Korrelation der Bindungsqualität des Kindes und der Bindungsrepräsentation der Mutter zur Funktion der HPA-Achse

In diesem Kapitel wird sowohl der Einfluss der Bindungsqualität des Kindes, wie durch das GEV-B ermittelt, als auch die durch das AAP ermittelte Bindungsrepräsentation der Mutter auf die basalen Cortisolwerte einerseits und die Reagibilität der HPA-Achse andererseits untersucht. Der Zusammenhang dieser zwei Bindungsvariablen und der anderen zwei absoluten Cortisolwerte (9 Uhr und 12:30) wird explorativ untersucht und zeigt keine signifikanten Ergebnisse. Für die Reagibilität der HPA-Achse wird wieder die RD K1-K2 für den emotional-bindungsspezifischen Stressor und die RD K3-K4 sowie die AUC-GES K3-K5 für den kognitiven Stressor verwendet.

6.5.1 Basale Cortisolwerte

Bindungsrepräsentation des Kindes

Es stehen Daten zu basalen Cortisolwerten und Bindungsqualität des Kindes von 56 Jungen zur Verfügung. Die Verteilung der verschiedenen Bindungskategorien unter den zwei Hauptgruppen (ADHS- vs. Kontroll-) ist nicht der Gegenstand dieser Untersuchung und wird andersorts analysiert.

Im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben unterscheiden sich die basalen Cortisolwerte der Jungen in verschiedenen Bindungskategorien des Kindes, wie nach GEV-B ermittelt, nicht signifikant von einander ($p=0,066$), zeigen aber eine Tendenz. Wenn man die absoluten Cortisolwerte in den einzelnen Gruppen näher betrachtet, fällt auf, dass Jungen mit einer sicheren Bindungsrepräsentation höhere basale Cortisolwerte ($4,7 \pm 2,5 \text{ ng/ml}$, $N=22$) zeigen als Jungen mit einer desorganisierten Bindungsrepräsentation ($4,2 \pm 2,2 \text{ ng/ml}$, $N=27$) und die mit einer vermeidenden Bindungsrepräsentation ($3,6 \pm 1,6 \text{ ng/ml}$, $N=35$) (Abb.47). In meiner Stichprobe gibt es keine Kinder mit ambivalenten Bindungsstrategien.

Wenn man die sicher gebundenen Jungen mit den unsicher gebundenen (vermeidend und desorganisiert) vergleicht, zeigt die erste Gruppe signifikant höhere basale Cortisolwerte als die zweite ($p=0,046$). Der Vergleich der basalen Cortisolwerte zwischen den Kindern mit organisierter Bindungsstrategie (sicher, vermeidend und ambivalent) und desorganisierter Bindung ergibt im Mann-Whitney-U-Test keine signifikanten Unterschiede ($p=0,345$).

Wenn man den Zusammenhang zwischen der Bindungssicherheit des Kindes und den basalen Cortisolwerten in zwei Hauptgruppen getrennt analysiert, bleibt dieser nur bei ADHS-Jungen signifikant (ADHS: $p=0,034$, Kontrollgruppe: $p=0,198$).

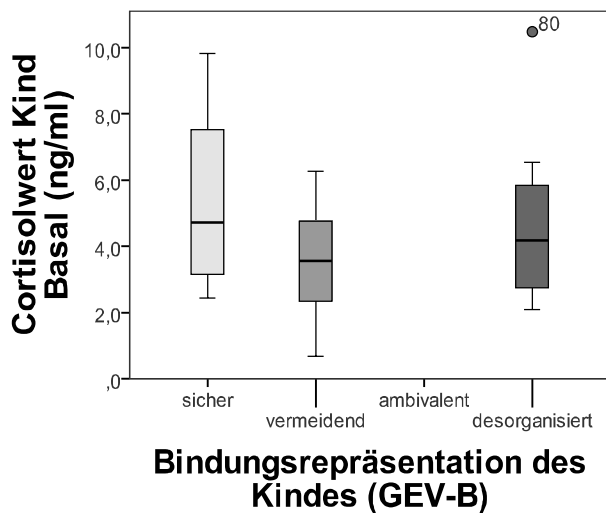


Abb.47. Basale Cortisolwerte der Jungen nach Bindungsrepräsentation des Kindes (GEV-B)

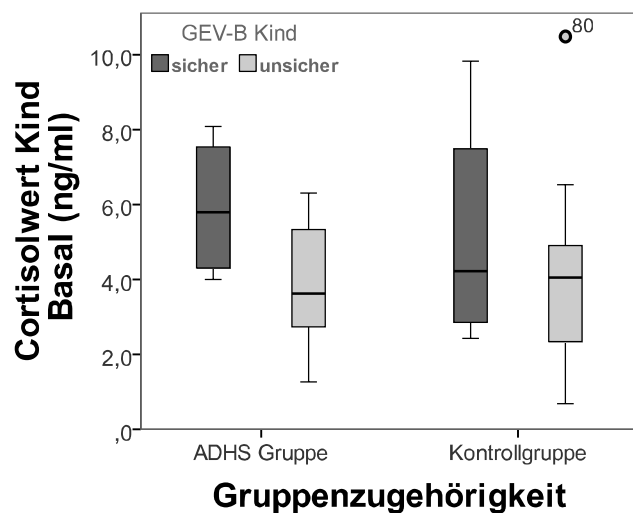


Abb.48. Basale Cortisolwerte nach Bindungssicherheit in Hauptgruppen

Bindungsrepräsentation der Mutter

Auch die Bindungsqualität der Mutter scheint mit den basalen Cortisolwerten des Kindes zu korrelieren. Im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben zeigen sich signifikante Unterschiede in basalen Cortisolwerten der Jungen, abhängig von der Bindungsrepräsentation ihrer Mütter ($p=0,024$). In der Gruppe der Mütter mit autonomer Bindungsrepräsentation ($N=18$) liegt der Median für die basalen Cortisolwerte der Kinder bei $2,9\text{ng/ml}$ ($\pm 2,1\text{ng/ml}$), bei distanzierter Bindungsrepräsentation der Mutter ($N=8$) bei $5,4\text{ng/ml}$ ($\pm 2,4\text{ng/ml}$), bei verstrickter Bindungsrepräsentation ($N=9$) bei $4,6\text{ng/ml}$ ($\pm 2,0\text{ng/ml}$) und bei Müttern mit ungelöstem Trauma ($N=21$) bei $3,9\text{ng/ml}$ ($\pm 1,8$).

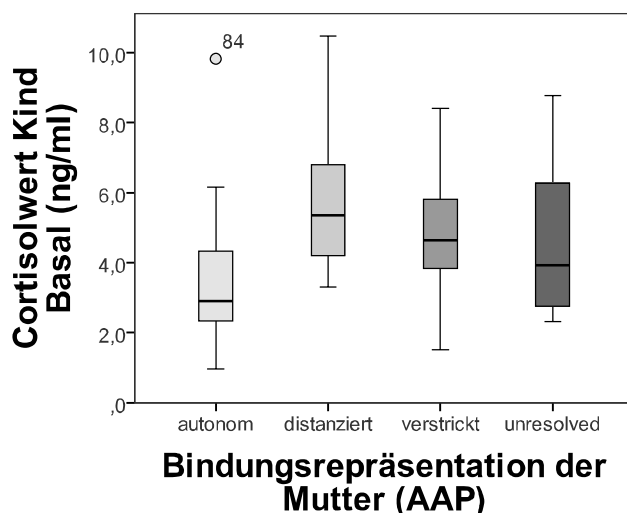


Abb.49. Basale Cortisolwerte der Jungen nach Bindungsrepräsentation der Mutter (AAP)

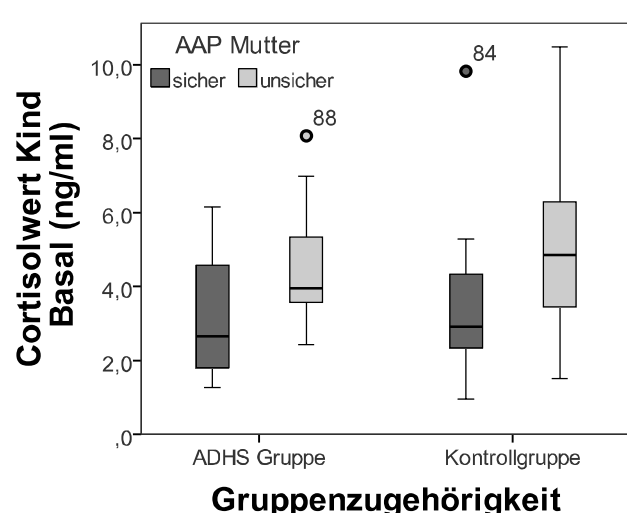


Abb.50. Basale Cortisolwerte der Jungen in Hauptgruppen

Beim Betrachten der Daten stellt sich heraus, dass nur die Jungen, deren Mütter autonome Bindungsrepräsentation haben, signifikant niedrigere Cortisolwerte als die Jungen aus den anderen drei Gruppen zeigen. Im Mann-Whitney-U-Test mit zwei Gruppen (sichere vs. unsichere Bindungsrepräsentation der Mutter) zeigt sich dieser Unterschied als hoch signifikant ($p=0,006$).

Der Zusammenhang zwischen den basalen Cortisolwerten des Kindes und der Bindungsrepräsentation der Mutter (dichotom, als sicher vs. unsicher) zeigt sich auch in beiden Hauptgruppen (Abb.50). In der Kontrollgruppe haben Mütter mit autonomer Bindungsrepräsentation Kinder mit signifikant niedrigeren basalen Cortisolwerten ($N=40$, $p=0,017$), während dieser Effekt in der ADHS-Gruppe keine Signifikanz erreicht ($N=19$, $p=0,137$), was aber auch an der geringen Probandenzahl liegen dürfte.

Um den Effekt beider Bindungsvariablen (GEV-B und AAP) auf die basalen Cortisolwerte des Kindes, kontrolliert für die Gruppenzugehörigkeit, in einem linearem Regressionsmodell überprüfen zu können, wurden die Unterschiede zwischen den einzelnen Bindungskategorien (sicher vs. unsicher) zuerst mittels T-Test verglichen. Hier zeigte sich ähnliches Signifikanzniveau wie im nichtparametrischen Verfahren (GEV-B: $T=2,300$, $df=54$, $p=0,025$; AAP: $T=-2,387$, $df=53$, $p=0,021$).

Im unten beschriebenen Regressionsmodell behalten beide Variablen die Signifikanz. Interessanterweise zeigen die Bindungsvariablen entgegengesetzte Effekte auf die Cortisolwerte: sicher gebundene Kinder haben höhere Cortisolwerte, während eine autonome Bindungsrepräsentanz der Mutter eher mit niedrigen Cortisolwerten ihrer Kinder zusammenhängt.

	R²	ß	p
Model 1	0,133*		0,017
Gruppenzugehörigkeit (ADHS vs. Kontrolle)		0,070	0,591
Bindungsrepräsentation des Kindes (GEV-B) (sicher vs. unsicher)		-0,258	0,050
Bindungsrepräsentation der Mutter (AAP) (sicher vs. unsicher)		0,300	0,026

Tab.40. Lineares Regressionsmodell für die basalen Cortisolwerte des Kindes

Hier könnte es sein, dass die gegenläufigen Effekten von GEV-B und AAP auf ein statistisches Artefakt zurückzuführen sind. Um Multikolarität der beiden Bindungsvariablen auszuschließen wird deren Zusammenhang im Fisher-Test überprüft. Es zeigt sich keine signifikante Korrelation. Auch wenn man die einzelnen Bindungsvariablen aus dem Model herausnimmt, ändert sich weder das Vorzeichen noch der Beta-Koeffizient der verbleibenden Variable wesentlich.

6.5.2 Reagibilität der HPA-Achse

Bindungsrepräsentation des Kindes

Die Bindungsrepräsentation des Kindes, wie im GEV-B ermittelt, scheint im Zusammenhang mit der Stressreaktionsbereitschaft des Kindes zu stehen, sowohl auf den emotionalen/bindungsspezifischen als auch auf den kognitiven Stressor.

Im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben unterscheiden sich die drei Gruppen je nach Bindungskategorie (sicher, vermeidend, desorganisiert) signifikant in der relativen Cortisoldifferenz vor und nach dem GEV-B ($p=0,023$). Die sicher gebundenen Jungen zeigen im Durchschnitt den höchsten Cortisolabfall während des Stressors, die desorganisiert gebundenen etwas niedrigeren und die vermeidend gebundenen Jungen den kleinsten (Abb.51). Im Mann-Whitney-U-Test unterscheiden sich die vermeidend gebundenen Kinder in ihrer Stressreaktion signifikant von den sicheren ($p=0,011$) aber nach der Adjustierung nicht von den desorganisiert gebundenen ($p=0,040$). Die sicher und desorganisiert gebundenen Kinder unterscheiden sich auch nicht signifikant von einander.

Die RD K1-K2 unterscheidet sich aber auch höchst signifikant zwischen den ADHS-Jungen und gesunden Jungen, sodass überprüft werden muss, ob dieses Ergebnis auch in den einzelnen Hauptgruppen signifikant ist. Ähnlich wie bei den basalen Cortisolwerten bleibt auch hier der Zusammenhang der Bindungsqualität des Kindes zur Stressreaktion nach emotionalem Stressor nur in der ADHS-Gruppe signifikant (Kruskal-Wallis-Test: $p=0,039$). ADHS-Jungen mit vermeidender Bindungsstrategie haben die stärkste Stressreaktion auf das GEV-B und unterscheiden sich signifikant ($p=0,010$) von den sicher gebundenen Jungen.

Da nach dem emotionalen Stressor nur ein Teil der Kinder eine richtige Stressreaktion zeigt (RD K1-K2 $>10\%$), stellt sich die Frage, ob sich die Bindungsqualität der Kinder in diesen Gruppen auch unterscheidet. Von 17 sicher gebundenen Jungen zeigt keiner eine Stressreaktion (keine ‚responders‘), während von den zwölf Jungen, die eine Stressreaktion zeigen, neun vermeidend und drei desorganisiert gebunden sind (Tab. 41). Zur Erinnerung: es gehören alle zwölf Jungen der ADHS-Gruppe an.

Anzahl		Bindungsrepräsentation des Kindes (GEV-B)			Gesamt
		sicher	vermeidend	desorganisiert	
Stressreaktion auf emotionalen Stressor	Non-responders	22	24	22	68
	responders	0	9	3	12
Gesamt		22	33	25	80

Tab.41. Art der Stressreaktion auf den emotionalen Stressor nach Bindungskategorie des Kindes

Der Vergleich der Stressreaktion (RD K1-K2) auf den emotionalen Stressor zwischen den Kategorien organisiert vs. desorganisiert ergibt keine signifikanten Unterschiede ($p=0,204$).

Für den kognitiven Stressor werden auch hier zwei Maße für die Stressreaktion verwendet, nämlich die RD k3-K4 und das AUC-GES K3-K5. Für die gesamte Cortisolausschüttung beim kognitiven Stressor ergeben sich keine signifikanten Ergebnisse im Bezug auf die Bindungsqualität des Kindes.

Die Relative Cortisoldifferenz unterscheidet sich im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben nicht signifikant zwischen den verschiedenen Bindungskategorien ($p=0,078$). Hier zeigen wieder die sicher gebundenen Jungen die niedrigste Stressreaktion aber die desorganisierten die höchste (Abb.52.)

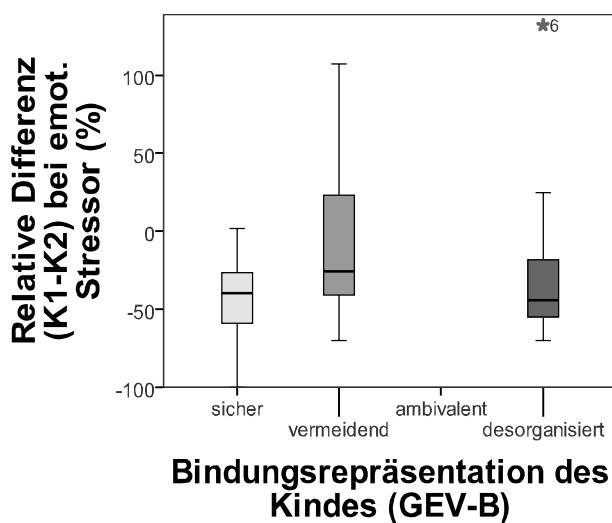


Abb.51. Relative Cortisoldifferenz bei emotional/ bindungsspezifischen Stressor in den Bindungskategorien des Kindes

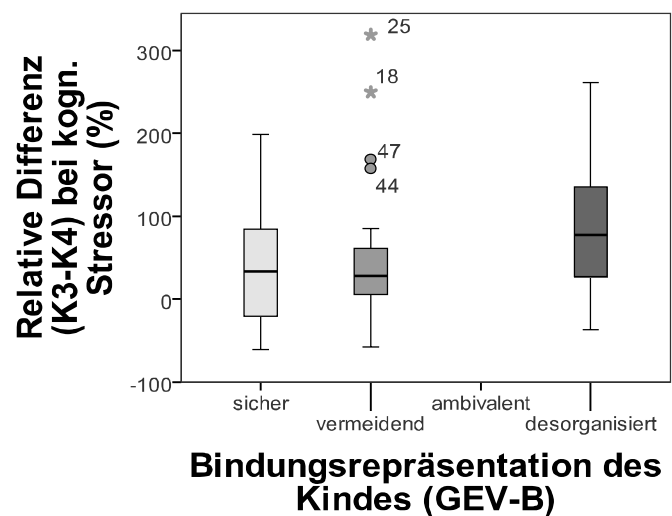


Abb.52. Relative Cortisoldifferenz bei kogn. Stressor in den Bindungskategorien des Kindes

Im Gegensatz zum emotionalen Stressor, wo sich die vermeidend gebundenen von den sicher gebundenen Jungen signifikant unterscheiden, ergibt sich beim kognitiven Stressor der größte Unterschied zwischen Jungen mit organisierter Bindungsstrategie (sicher und vermeidend) und desorganisierter Bindung. Desorganisiert gebundene Jungen zeigen signifikant höhere Stressreaktion auf den kognitiven Stressor als alle anderen Kinder ($p=0,026$). Auch mit parametrischen Verfahren ergibt sich ähnliches Signifikanzniveau ($T=2,172$, $df=76$, $p=0,033$).

Dieses Ergebnis wird auch in den zwei Hauptgruppen getrennt analysiert. Ähnlich wie mit anderen Stressreaktionsparametern zeigt sich auch hier nur bei ADHS-Jungen der signifikante Unterschied zwischen organisierter und desorganisierter Bindungsstrategie ($p=0,038$).

Wenn man dieses Ergebnis, kontrolliert für die Gruppenzugehörigkeit, in einem linearen Regressionsmodell überprüft, bleibt der Effekt der Bindungskategorie (organisiert vs. desorganisiert) auf die Ausprägung der Stressreaktion signifikant, obwohl das R^2 unter 0,1 liegt.

In der Verteilung der Jungen abhängig davon, ob sie eine echte Stressreaktion zeigen oder nicht („responders“ vs. „non-responders“) ergeben sich zwischen den einzelnen Bindungskategorien keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2=1,673$, $df=2$, $p=0,433$) (Tab.42).

Anzahl		Bindungsrepräsentation des Kindes (GEV-B)			Gesamt
		sicher	vermeidend	desorganisiert	
Stressreaktion auf kognitiven Stressor	non-responders	8	9	5	22
	responders	13	24	19	56
Gesamt		21	33	24	78

Tab.42. Art der Stressreaktion auf den kognitiven Stressor nach der Bindungskategorie des Kindes

Bindungsrepräsentation der Mutter

Die Bindungsrepräsentation der Mutter scheint mit der Stressreaktion der Kinder auf den emotional/bindungsspezifischen Stressor nicht zu korrelieren. Die Jungen unterscheiden sich, abhängig von der Bindungsrepräsentation ihrer Mütter, in ihrer Stressreaktion auf den emotionalen Stressor nicht signifikant von einander (im Kruskal-Wallis-Test $p=0,077$). Auch der Vergleich sicher vs. unsicher und resolved vs. unresolved (unverarbeitetes Trauma) ergibt keine signifikanten Unterschiede. Von den Jungen, die eine Stressreaktion auf den emotionalen Stressor zeigen („responders“), haben sechs Mütter mit ungelöstem Trauma, vier Mütter mit verstrickter Bindungsrepräsentation, eine mit distanzierter und 1 mit autonomer. Auch hier ergeben sich in der Verteilung keine signifikanten Unterschiede ($\chi^2=2,818$, $p=0,420$).

Bei dem kognitiven Stressor scheinen nur die Kinder, deren Mütter im AAP eine verstrickte Bindungsrepräsentation haben, tendentiell niedrigere Stressreaktion (RD K3-K4) als die anderen Kinder zu zeigen. Im Kruskal-Wallis-Test unabhängiger Stichproben ergibt sich für die Bindungsrepräsentation der Mutter ein signifikantes Ergebnis ($p=0,027$), aber die restlichen Gruppen (autonom, distanziert, desorganisiert) unterscheiden sich nach Adjustierung im Mann-Whitney-U-Test nicht signifikant von einander. Mit dem Stressreaktionsmaß AUC-GES K3-K5 ergeben sich auch keine signifikanten Ergebnisse.

6.6 Zusammenhang zwischen externalisierendem Verhalten und Funktion der HPA-Achse

6.6.1 Absolute Cortisolwerte

Anhand der nichtparametrischen Korrelationen wird der Zusammenhang zwischen externalisierendem Verhalten auf einer Seite und den drei absoluten Cortisolwerten (basal, Cortisolwert um 9 Uhr - K1 und

Cortisolwert um 12:30 - K6) auf der anderen Seite untersucht. Übersichtshalber werden nur signifikante Korrelationen geschildert und einzelne graphisch dargestellt. In dieser Dissertation werden folgende Variablen aus dem CBCL untersucht:

- Syndromskala soziale Probleme
- Syndromskala dissoziales Verhalten
- Syndromskala Aggressivität
- T-Wert externalisierendes Verhalten
- Gesamt T-Wert CBCL

Die Skala ‚prosoziales Verhalten‘ aus dem SDQ wird als positives Verhaltensmerkmal untersucht. Es stehen Daten von 82 Jungen zur Verfügung.

Basale Cortisolwerte

Die basalen Cortisolwerte korrelieren mit keinem der Verhaltensmerkmale, wie im CBCL erfasst. Es zeigt sich auch keine Korrelation zwischen dem ‚prosozialem Verhalten‘ im SDQ und den basalen Cortisolwerten.

Morgendliche Cortisolwerte (9Uhr)

Das Cortisolwert um 9Uhr (K1) korreliert signifikant und negativ mit der Skala Aggressivität sowie mit dem T-Wert für externalisierendes Verhalten und dem Gesamt T-Wert des CBCL (Tab.43). Je ausgeprägter die Symptome sind, desto niedriger ist der morgendliche Cortisolspiegel (Abb.53).

Korrelation zu K1	soziale Probleme	Dissoziales Verhalten	Aggressivität	T-Wert Ext.Verhalten	Gesamt T-Wert
Spearman-Rho	-0,246*(n.s.)	-0,276*(n.s.)	-0,410***(**)	-0,394***(**)	-0,342**
p	0,026	0,012	0,000	0,000	0,002

Tab.43. Korrelation des Cortisolwertes um 9Uhr mit Verhaltensmerkmalen, wie im CBCL erfasst

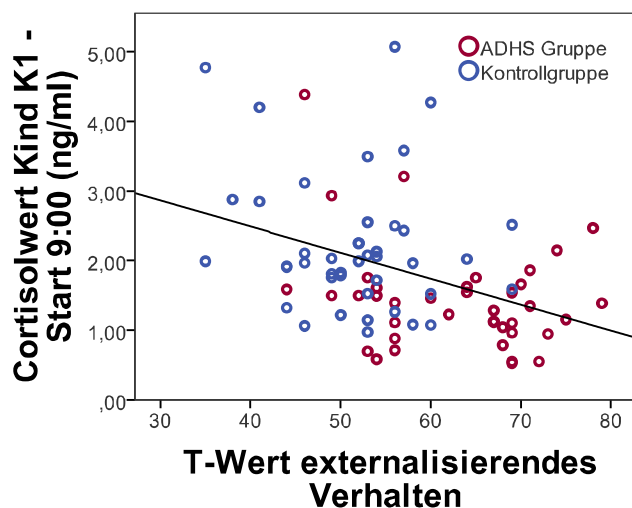


Abb.53. Morgendlicher Cortisolspiegel korreliert zu externalisierendem Verhalten

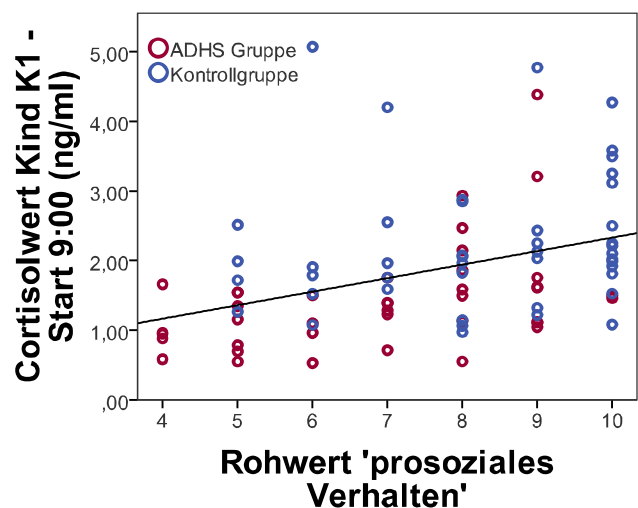


Abb.54. Morgendlicher Cortisolspiegel korreliert zu prosozialem Verhalten

Der Rohwert des prosozialen Verhaltens in SDQ korreliert hoch signifikant, und im Gegensatz zu externalisierendem Verhalten, positiv mit morgendlichen Cortisolwerten um 9 Uhr (Spearman-Rho=0,449***(**), $p=0,000$). Je besser die Jungen im prosozialen Verhalten abschneiden, desto höher sind die morgendlichen Cortisolwerte (Abb.54).

Die T-Werte zu externalisierendem und prosozialem Verhalten sind normalverteilt und die graphische Darstellung zeigt keine starke Cluster. Da die Korrelation nach Pearson ähnliche Ergebnisse wie die nichtparametrische Verfahren zeigt (T-Wert Ext: Pearson=0,392***(**), $p=0,000$; SDQ: Pearson=0,379***, $p=0,000$). wird der Einfluss der einzelnen Variablen auf die morgendlichen Cortisolwerte kontrolliert für Gruppenzugehörigkeit (ADHS- vs. Kontroll-) in einem linearen Regressionsmodell überprüft. Die beiden Variablen behalten auch hier ihre Signifikanz: der T-Wert externalisierendes Verhalten ($R^2=0,184$ ***, $\beta=-0,243$, $p=0,048$) und das prosoziale Verhalten ($R^2=0,220$ *** $\beta=0,264$, $p=0,012$).

Cortisolwerte um 12:30

Cortisolwerte um 12:30 (K6) korrelieren mit keiner der o.g. Variablen aus dem CBCL. Mit dem Rohwert 'prosoziales Verhalten' im SDQ zeigt sich allerdings eine signifikant positive Korrelation (Spearman-Rho=0,302**, $p=0,005$). Ähnlich wie beim morgendlichen Cortisol haben Jungen mit prosozialem Verhalten höhere Cortisolwerte um 12.30. Die Korrelation nach Pearson zeigt ähnliche Ergebnisse (Pearson=0,306**, $p=0,005$). Dieser Zusammenhang bleibt signifikant auch wenn kontrolliert für die Gruppenzugehörigkeit ($R^2=0,100$ *, $\beta=0,276$, $p=0,017$).

6.6.2 Reagibilität der HPA-Achse

Als Maße für die Reagibilität werden dieselben vier Parameter wie im Kapitel 6.4.2 verwendet, nämlich

der morgendlicher Cortisolabfall (RD Basal-K1), die Stressreaktion auf das GEV-B (RD K1-K2), die Stressreaktion auf den kognitiven Stressor (RD K3-K4) und die gesamte Cortisolausschüttung beim kognitiven Stressor (AUC-GES K3-K5).

Der morgendliche Cortisolabfall korreliert mit keiner der Variablen aus dem CBCL oder aus dem SDQ. Die Korrelationen zu den anderen drei Stressreaktionsparametern sind in der Tab.44. dargestellt.

Korrelation	soziale Probleme	Dissoziales Verhalten	Aggressivität	T-Wert Ext.Verhalten	Gesamt T-Wert
RD K1-K2					
Spearman-Rho	0,059	0,249*(n.s.)	0,353***(**)	0,355***(**)	0,285*(n.s.)
p	0,605	0,027	0,001	0,001	0,011
RD K3-K4					
Spearman-Rho	-0,043	-0,196	-0,153	-0,165	-0,248*(n.s.)
p	0,709	0,087	0,184	0,151	0,030
AUC K3-K5					
Spearman-Rho	-0,123	-0,266*(n.s.)	-0,232*(n.s.)	-0,248*(n.s.)	-0,280*(n.s.)
p	0,305	0,024	0,050	0,036	0,017

Tab.44. Korrelation der Stressreaktionsparameter mit den Verhaltensmerkmalen im CBCL

Die stärkste Korrelation zeigt sich für die Stressreaktion nach GEV-B. Je ausgeprägter das externalisierende Verhalten des Kindes ist, besonders aggressives Verhalten, desto höher ist die Stressreaktion auf den emotionalen Stressor. Genau umgekehrt korreliert ‚prosoziales Verhalten‘ im SDQ negativ mit der Stressreaktion aufs GEV-B. Kinder mit prosozialem Verhalten zeigen reduzierte Stressreaktion auf den emotionalen Stressor (Spearman-Rho=-0,318**, p=0,004).

Da sich die RD K1-K2 höchst signifikant zwischen den zwei Hauptgruppen unterscheidet, werden diese Ergebnisse in einzelnen Gruppen getrennt betrachtet. Während in der Kontrollgruppe ‚soziale Probleme‘ und ‚dissoziales Verhalten‘ signifikant bleiben, zeigen nur ADHS-Kinder mit prosozialem Verhalten im SDQ weniger ausgeprägte Stressreaktion auf das GEV-B.

Nach der Bonferroni-Korrektur zeigt sich keine signifikante Korrelation der Stressreaktion auf den kognitiven Stressor mit den CBCL-Skalen. Prosoziales Verhalten im SDQ korreliert auch mit keinem der Stressreaktionsparameter nach kognitivem Stressor.

Da die RD K1-K2 die relative Differenz zwischen den zwei Cortisolwerten darstellt, aber nur einige Jungen eine Stressreaktion von über 10% zeigen, werden die CBCL-Werte zwischen den ‚responders‘ und ‚non-responders‘ auf den emotionalen Stressor verglichen. Im Mann-Whitney-U-Test zeigen sich signifikante Unterschiede zum Rohwert ‚prosoziales Verhalten‘ (p=0,047) und zum aggressiven

Verhalten im CBCL ($p=0,009$), erreichen aber nach der Adjustierung keine Signifikanz zum T-Wert externalisierendes Verhalten ($p=0,012$) und zum Gesamt T-Wert im CBCL ($p=0,011$). Die Jungen, die nach dem GEV-B einen deutlichen Cortisolanstieg haben, zeigen deutlich ausgeprägteres aggressives und tendentiell auch externalisierendes Verhalten, als die Jungen, die hier keine Stressreaktion zeigen. Der Vergleich zwischen den ‚responders‘ und ‚non-responders‘ auf den kognitiven Stressor ergibt keine signifikanten Unterschiede in der Ausprägung der Verhaltensmerkmale im CBCL und SDQ.

6.7 Zusammenhang von perinatalen Risikofaktoren und weiteren Entwicklungsfaktoren im Kleinkindesalter zu basalen Cortisolwerten

Der Einfluss folgender perinataler Risiko- bzw. frühen Entwicklungsfaktoren wird in dieser Arbeit untersucht:

- Belastende psychische Faktoren während der Schwangerschaft (J/N)
- körperliche Beschwerden während der Schwangerschaft (z.B. vorzeitige Wehen, Hyperemesis) (J/N)
- Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft (J/N)
- Vorherige Fehlgeburten (J/N)
- Geburtsart (vaginal/Sectio)
- Geburtskomplikationen (J/N)
- Regulationsstörung im Säuglingsalter (J/N)
- Trotzanfälle im Kleinkindesalter (keine/leicht oder mäßig/stark)
- Chronische somatische Erkrankungen im Kleinkindesalter (J/N)

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im basalen Cortisol im Zusammenhang mit zwei Variablen:

- Jungen, dessen Mütter in der Schwangerschaft ernsthafte körperliche Beschwerden hatten, wie vorzeitige Wehen oder Übelkeit/Erbrechen über das erste Trimester hinaus, hatten im Durchschnitt niedrigere basale Cortisolwerte als Jungen von Müttern ohne Komplikationen in der Schwangerschaft (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,033$).
- Jungen, die im Kleinkindesalter stärkere Trotzanfälle hatten, zeigten auch niedrigere basale Cortisolwerte (Mann-Whitney-U-Test, $p=0,050$).

Wenn man die Daten graphisch aufbereitet, sieht man einen Interaktionseffekt zwischen der Variable Trotzanfälle und Gruppenzugehörigkeit: nur bei Kindern der Kontrollgruppe sind die basalen Cortisolwerte niedriger wenn sie im Kleinkindalter mittelstarke/starke Trotzanfälle hatten. In der ADHS-Gruppe zeigt sich dieser Effekt nicht. Für die Variable ‚körperliche Beschwerden der Mutter in der Schwangerschaft‘ zeigt sich keine deutliche Interaktion.

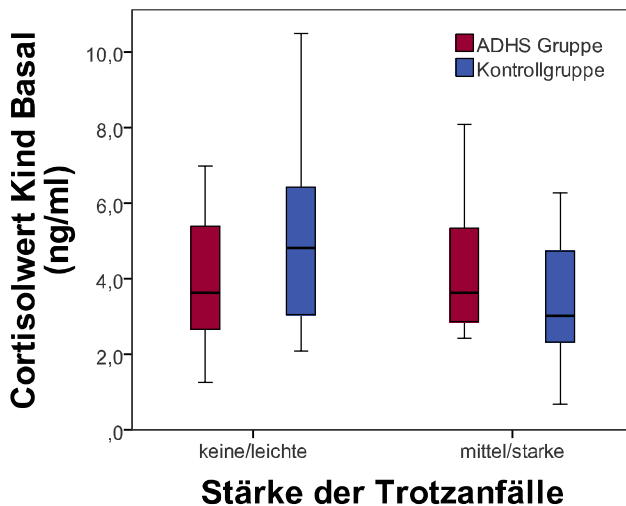


Abb.55. Zusammenhang zw. Trotzanfällen und der basalen Cortisolwerten in Hauptgruppen

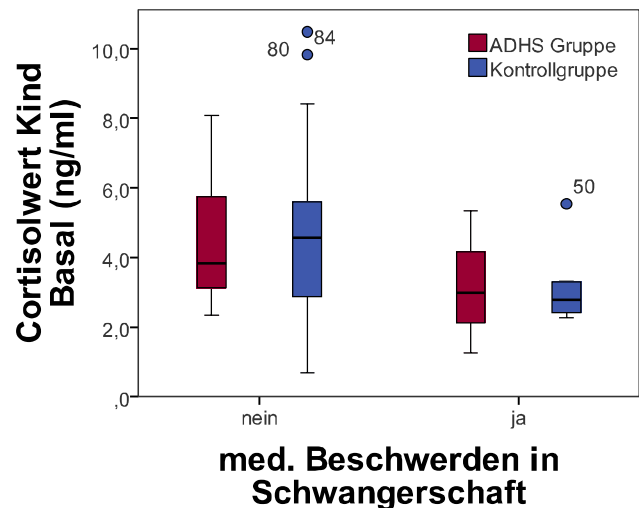


Abb.56. Zusammenhang zw. med. Beschwerden in der SSW und basalen Cortisolwerten in Hauptgruppen

Alle anderen Faktoren zeigen in dieser Stichprobe keinen signifikanten Zusammenhang zum basalen Cortisol, wobei die Stichprobe für die basalen Cortisolwerte relativ klein war (N=59).

		Trotzanfälle		Medizinische Beschwerden	
		keine / leichte	mäßige / starke	nein	Ja
Gruppenzugehörigkeit	ADHS Gruppe	11	8	30	9
	Kontrollgruppe	22	20	36	8
Gesamt		33	28	66	17

Tab.45. Relevante pränatale / Entwicklungsfaktoren für die basalen Cortisolwerte

6.8 Lineare Regressionsmodelle für einzelne Cortisolwerte bzw. Stressreaktionsparameter

Um den Effekt einzelner Variablen auf die absoluten Cortisolwerte sowie auf die Stressreaktionsparameter abschätzen zu können werden Regressionsmodelle gebildet. Alle oben untersuchten signifikanten Variablen, die auch in parametrischen Verfahren keine Verzerrung der Ergebnisse zeigen, werden jeweils für die einzelnen Cortisolvariablen aufgelistet.

Wegen der möglichen Multikollinearität werden die Variablen, die eine hohe Korrelation zeigen (z.B. FFB-HKS Gesamtbeurteilung und Gesamt T-Wert CBCL), soweit wie möglich als Gruppe betrachtet. In verschiedenen Regressionsmodellen wird schrittweise immer nur eine Variable aus einer Gruppe untersucht. Das Endmodell wird dann mit den Variablen gebildet, die einen signifikanten Effekt und in

ihrer Gruppe den höchsten Beta-Koeffizienten zeigen. Alle anderen Variablen werden ausgeschlossen, bis auf die Gruppenzugehörigkeit (ADHS vs. Kontrolle), die jedenfalls als Kontrollvariable miteinbezogen wird. Zusätzlich werden die ins Endmodel aufgenommenen Variablen auf Multikollinearität getestet indem einzelne Variablen probeweise aus dem Model herausgenommen werden und überprüft wird, ob sich die Werte und das Vorzeichen des Beta-Koeffizienten für die verbliebenen Variablen wesentlich verändern. Wenn das nicht der Fall ist, wird das Endmodel als am besten angepasstes Model dargestellt.

Basale Cortisolwerte

Folgende Variablen zeigen einen signifikanten Zusammenhang zu den basalen Cortisolwerten des Kindes:

1. Bindungsrepräsentation der Mutter (sicher vs. unsicher)
Bindungsrepräsentation des Kindes (sicher vs. unsicher)
2. Von Mutter erlebte Todesfälle nahestehender Personen
3. Stärke der Trotzanfälle im Kleinkindesalter

Kontrolliert für die Gruppenzugehörigkeit wird der Effekt dieser Variablen schrittweise in verschiedenen Regressionsmodellen überprüft. Die Bindungsrepräsentation des Kindes behält nicht die Signifikanz in Kombination mit anderen Faktoren. Das beste Modell ergibt sich, wenn man die Bindungsrepräsentation der Mutter, die von der Mutter erlebte Todesfälle nahestehender Personen sowie Stärke der Trotzanfälle im Kleinkindesalter kombiniert. Am Ende wird die Gruppenzugehörigkeit als Kontrollvariable ins Endmodel integriert.

Korr. R-Quadrat = 0.303***

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions-koeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	,953	1,365		,698	,489
	Gruppe Experimentell / Kontrollgruppe	,590	,550	,130	1,072	,289
	Bindungsrepr. der Mutter sicher vs. unsicher	1,471	,548	,339	2,687	,010
	Stärke Trotzanfälle	-1,324	,519	-,319	-2,553	,014
	Todesfälle Nahestehender bei Mutter	1,667	,541	,379	3,080	,003

Tab.46. Bestes Regressionsmodell für den basalen Cortisolwert des Kindes

Die Jungen, deren Mütter keine autonome Bindungsrepräsentation (unsicher) haben und Todesfälle nahestehender Personen erlebt haben, zeigen höhere basale Cortisolwerte. Wenn sie aber mittelstarke bis starke Trotzanfälle im Kleinkindesalter hatten, sind ihre basalen Cortisolwerte niedriger.

Morgendliche Cortisolwerte 9Uhr

Folgende Variablen zeigen einen signifikanten Zusammenhang zu den morgendlichen Cortisolwerten des Kindes:

1. Gruppenzugehörigkeit (ADHS vs. Kontrollgruppe)
2. Kennwert FBB-HKS Gesamt Elterneinschätzung
Kennwert FBB-HKS Gesamt Lehrer/Erziehereinschätzung
T-Wert externalisierendes Verhalten im CBCL
Gesamt T-Wert CBCL
Agressivität (Syndromskala CBCL)
Prosoziales Verhalten (Rohwert SDQ)
PROPS-Gesamtwert
3. Cortisolwert der Mutter zur gleichen Tageszeit (9Uhr)

Alle Variablen aus der 2. Gruppe zeigen eine hohe Korrelation unter einander. Wegen der möglichen Multikollinearität wurden auch hier die Variablen aus dieser Gruppe schrittweise und einzeln in Regressionsmodellen untersucht. Das beste Regressionsmodell für die morgendlichen Cortisolwerte des Kindes ergibt sich durch den Cortisolwert der Mutter zur gleichen Tageszeit und dem prosozialem Verhalten des Kindes (Rohwert im SDQ), kontrolliert für Gruppenzugehörigkeit. Alle anderen Variablen werden entweder nicht signifikant oder haben einen kleineren Beta-Koeffizienten im Endmodell als das Rohwert im SDQ. (Tab.47)

Korr. R-Quadrat = 0.352***

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	-,384	,361		-1,065	,290
	Gruppe Experimentell / Kontrollgruppe	,561	,169	,329	3,321	,001
	Cortisolwert Mutter M1 - Start 9Uhr	,114	,040	,269	2,851	,006
	Rohwert Prosoziales Verhalten	,118	,045	,257	2,640	,010

Tab.47. Bestes Regressionsmodell für den morgendlichen Cortisolwert des Kindes (9Uhr)

Jungen mit ADHS, deren Mütter niedrigere morgendliche Cortisolwerte zeigen und die zusätzlich ein niedriges Rohwert für prosoziales Verhalten erzielen, haben auch niedrigere Cortisolwerte um 9Uhr.

Cortisolwert um 12:30

Für diesen Cortisolwert ergaben sich signifikante Korrelationen mit folgenden Variablen:

1. Prosoziales Verhalten (Rohwert SDQ)
2. Beengte Wohnverhältnisse der Mutter
3. Arbeitsverlust des Vaters

Der Arbeitsverlust des Vaters verliert die Signifikanz sobald man die Gruppenzugehörigkeit als Kontrollvariable ins Model aufnimmt. Kontrolliert für Gruppenzugehörigkeit ergibt sich folgendes am besten angepasstes Model (Tab.48):

Korr. R-Quadrat = 0.142*

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	,643	,364		1,767	,081
	Gruppe Experimentell / Kontrollgruppe	,082	,157	,059	,523	,602
	Prosoziales Verhalten	,102	,044	,264	2,324	,023
	beengte Wohnverhältnisse - Mutter	-,563	,279	-,220	-2,021	,047

Tab.48. Bestes Regressionsmodell für den Cortisolwert des Kindes um 12:30

Auch hier zeigen Jungen mit niedrigem Rohwert für prosoziales Verhalten und zusätzlichem Belastungsfaktor ‚beengte Wohnverhältnisse‘, niedrigere Cortisolwerte.

Morgendlicher Cortisolabfall

Für den morgendlichen Cortisolabfall ergeben sich signifikante Korrelationen mit folgenden Variablen:

- von der Mutter erlebte Todesfälle nahestehender Personen
- Bindungsrepräsentation der Mutter (sicher vs. unsicher)

Von den zwei Variablen behält nur die Bindungsrepräsentation der Mutter die Signifikanz im linearen Regressionsmodell, wenn man für Gruppenzugehörigkeit kontrolliert. Es ergibt sich also folgendes am besten angepasstes Ergebnis:

Korr. R-Quadrat = 0.153*

Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	-14,121	29,190		-,484	,631
	Gruppe Experimentell/ Kontrollgruppe	15,555	11,290	,175	1,378	,174
	Bindungsrepr. der Mutter sicher vs. unsicher	-32,593	11,290	-,366	-2,887	,006

Tab.49. Bestes Regressionsmodell für den physiologischen morgendlichen Cortisolabfall

Jungen, deren Mütter keine autonome Bindungsrepräsentation haben, zeigen einen steileren morgendlichen Cortisolabfall.

Stressreaktion auf den emotional/bindungsspezifischen Stressor (RD K1-K2)

Für die relative Differenz im Cortisol vor und nach dem emotionalen/bindungsspezifischen Stressor ergeben sich signifikante Korrelationen mit folgenden Variablen:

1. Gruppenzugehörigkeit
2. Bindungsrepräsentation des Kindes (sicher vs. unsicher)
3. PROPS-Gesamtwert
Aggressives Verhalten (Syndromskala CBCL)
T-Wert externalisierendes Verhalten (CBCL)
Prosoziales Verhalten (Rohwert SDQ)
ADHS-Symptomatik (FBB-HKS Elterneinschätzung und
Lehrer/Erziehereinschätzung)

Die Gruppenzugehörigkeit stellt hier einen wichtigen und hoch signifikanten Faktor dar sodass zuerst alle Variablen aus der dritten Gruppe einzeln und mit Gruppenzugehörigkeit in linearen Regressionsmodellen überprüft werden. Keine der Variablen behält die Signifikanz, bis auf die Bindungsrepräsentation des Kindes. Folgendes Modell zeigt die beste Vorhersagekraft:

Korr. R-Quadrat = 0.270***

		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions- koeffizient B	Standardfehler	Beta		
1	(Konstante)	-1,307	18,095		-,072	,943
	GEV-B sicher vs.unsicher	17,407	7,851	,219	2,217	,030
	Gruppe Experimentell / Kontrollgruppe	-35,635	7,212	,488	-4,941	,000

Tab.50. Bestes Regressionsmodell für die relative Cortisoldifferenz vor und nach dem emotionalen / bindungsspezifischen Stressor

Jungen mit ADHS, die unsicher gebunden sind, zeigen die größte Stressreaktion auf den emotionalen/bindungsspezifischen Stressor.

Stressreaktion auf den kognitiven Stressor (RD K3-K4)

Mit der Höhe der Stressreaktion auf den kognitiven Stressor zeigen folgende Variablen eine signifikante Korrelation:

1. Bindungsrepräsentation des Kindes (organisiert vs. desorganisiert)
2. T-Wert Gesamt im CBCL
3. Kovariablen: Alter des Kindes, Beruf der Mutter (dichotom)

Schrittweise werden die Effekte der einzelnen Variablen in Regressionsmodellen untersucht. Die Kovariable 'Alter des Kindes' behält in Kombination mit keiner anderen Variable die Signifikanz. Das beste Modell für die Stressreaktion auf den kognitiven Stressor ergibt sich mit den Variablen 'Bindungsrepräsentation des Kindes', Gesamt T-Wert im CBCL und 'Beruf der Mutter, wobei die Kovariable 'Beruf der Mutter' dichotomisiert wird (Hausfrau vs. andere Berufe). Am Ende wird die Gruppenzugehörigkeit als Kontrollvariable dazugefügt und es ergibt sich folgendes Modell:

Korr. R-Quadrat = 0.165**

		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
		Regressions-koeffizient B	Standardfehler	Beta		
Modell						
1	(Konstante)	235,028	96,354		2,439	,017
	Gesamt T-Wert CBCL	-2,461	1,231	-,294	-2,000	,050
	GEV-B dichotom org/desorg	35,276	18,904	,206	1,866	,066
	Beruf der Mutter dichotom	-50,347	19,652	-,311	-2,562	,013
	Gruppe Experimentell / Kontrollgruppe	-9,146	25,427	-,058	-,360	,720

Tab.51. Bestes Regressionsmodell für die relative Cortisoldifferenz vor/nach dem kognitiven Stressor

Jungen, die beim CBCL schlechter abschneiden, desorganisiert gebunden sind und deren Mütter arbeiten zeigen tendentiell höhere Stressreaktion auf den kognitiven Stressor.

Gesamte Cortisolausschüttung bei kognitiven Stressor (AUC-GES K3-K5)

Der Stressparameter AUC-GES korreliert nach der Bonferroni-Korrektur mit keiner der untersuchten Variablen.

7 Diskussion

Der Inhalt dieser Arbeit war es, die Funktionalität der HPA-Achse bei Jungen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung zu untersuchen, als mögliches neuroendokrinologisches Bindeglied zwischen frühen Entwicklungsfaktoren und klinischer Störung. Dazu wurde eine vergleichende Querschnittsuntersuchung durchgeführt, in der Jungen im Alter zwischen fünf und neun Jahren mit der gesicherten ADHS-Diagnose sowie deren Müttern untersucht und die Ergebnisse mit einer nicht-klinischen Kontrollgruppe verglichen wurden.

Zum einen wurde die basale HPA-Achsen-Funktion der Kinder anhand der drei vormittags gemessenen absoluten Cortisolwerte erfasst und zwischen den zwei Hauptgruppen (ADHS- vs. Kontrollgruppe) verglichen. Zum anderen wurde die Reagibilität der Stressachse untersucht, indem die Stressreaktion der Kinder auf zwei verschiedene Stressoren, nämlich auf einen emotional / bindungsspezifischen und einen kognitiven, analysiert wurde.

Neben dem Vergleich zwischen den Hauptgruppen stellte der Zusammenhang zwischen verschiedenen Umweltfaktoren und der Funktionalität der Stressachse einen weiteren Schwerpunkt dieser Arbeit dar. Wie in dem theoretischen Teil ausführlich geschildert, wird aktuell angenommen, dass die Ätiopathogenese der ADHS auf dem Gen-Umwelt-Interaktionsmodell basiert. In diesem Modell dürfte die HPA-Achse auch eine wichtige Rolle spielen, weil sie die Gehirnentwicklung besonders pränatal und in der frühen Lebenszeit beeinflusst (vgl. auch Hüther 1996, 1998, Hüther et al. 1999, Spitzer 2000, Schore 2001 a+b, Talge et al. 2007). Ausgehend von diesem Modell, wurden traumatische Erlebnisse der Kinder, die Qualität der Eltern-Kind Bindung, perinatale sowie psychosoziale Risikofaktoren als relevante Umweltvariablen sowohl für die Entwicklung der Stressachse als auch der ADHS untersucht. Das Ziel dieser Arbeit war die komplexen Zusammenhänge der geschilderten Faktoren auf der klinischen Ebene zu untersuchen. Der Versuch, den Zusammenhang mit genetischen Daten sowie die daraus resultierenden Hinweise auf die ätiopathogenetischen Prozesse zu analysieren, wird an einer anderen Stelle detailliert geschildert.

7.1 Basale Aktivität der HPA-Achse im Gruppenvergleich

Wie schon oben aufgeführt, wurden in dieser Studie absolute Cortisolwerte an drei Messzeitpunkten erfasst: innerhalb der ersten fünf bis zehn Minuten nach dem Aufstehen als basale Cortisolwerte, um 9 Uhr als morgendliche Cortisolwerte ohne Interaktion mit der CAR und explorativ Cortisolwerte um 12:30. Die basalen und morgendlichen Cortisolwerte stellen neben der CAR zuverlässige biologische Marker für die basale Funktion der HPA-Achse dar (Toernhage 2009, Pruessner et al. 1997, Wuest et al, 2004).

Basale Cortisolwerte

Entgegen den aufgestellten Hypothesen, ergab sich in meiner Stichprobe kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden und ADHS-Jungen in basalen Cortisolwerten. Weder die verschiedenen Subtypen noch die Komorbiditäten zeigten Einfluss auf diese Werte. Jungen mit der ausgeprägteren Aufmerksamkeitsstörung (FBB-HKS Lehrer/Erzieher) zeigten tendenziell höhere Cortisolwerte, wobei dieses Ergebnis keine Signifikanz erreichte und sich nur auf die ADHS-Gruppe bezog. Bei der Analyse der basalen Cortisolwerte in dieser Studie ist die Einschränkung durch die sehr kleine Fallzahl von 40 gesunden und 19 ADHS-Jungen allerdings besonders zu betonen.

Meine Ergebnisse beziehen sich zwar nur auf die Jungen in einer begrenzten Altersgruppe, überlappen sich aber trotzdem mit den Daten der Arbeitsgruppe um Hastings (2009), die auch basale Cortisolwerte analysierten und keinen Unterschied zwischen einzelnen ADHS-Subtypen oder einzelnen Komorbiditäten feststellen konnten. Die Stichprobe von Hastings et al. (2009) war vom Alter her (6-11J, N=142) vergleichbar mit meiner Stichprobe, allerdings ohne Kontrollgruppe. Freitag et al. (2009) zeigten an einer relativ großen Stichprobe von 110 Kindern mit ADHS (Jungen und Mädchen) und 69 Kontrollkindern im Alter von 6-13J, dass nur Kinder mit ODD niedrigere sowohl basale Cortisolwerte als auch CAR hatten. Dieses Ergebnis wurde in meiner Stichprobe nicht repliziert, wobei von den 19 Jungen mit ADHS, deren basale Cortisolwerte zur Verfügung standen, nur vier eine zusätzliche ODD hatten und die Jungen in meiner Stichprobe etwas jünger waren (5-9J). Bei gesunden Kindern korreliert das Alter positiv mit dem Vorhandensein der CAR und basalen Cortisolwerten (O'Connor et al. 2005, Decaro and Worhtman, 2008, Freitag et al. 2009), aber bei ADHS-Kindern scheint das weder in dieser Stichprobe noch in der etwas älteren Stichprobe von Freitag et al. (2009) der Fall zu sein. In diesem Sinne leisten auch meine an der relativ kleinen Stichprobe gewonnenen Ergebnisse einen relevanten Beitrag zum besseren Verständnis der basalen Funktion der HPA-Achse bei jungen ADHS-Kindern.

Neben der kategorialen Betrachtung, ob Komorbiditäten, besonders SVS, für die HPA-Achsen-Funktion relevant sein könnten, wurde hier auch der Zusammenhang zwischen einigen Verhaltensmerkmalen, wie im CBCL und SDQ erfasst, und absoluten Cortisolwerten untersucht. Es ergaben sich keine signifikante Korrelationen, auch nicht zum T-Wert für externalisierendes und internalisierendes Verhalten. In Anbetracht dieser und weiterer oben genannter wissenschaftlicher Ergebnisse (Freitag et al. 2009, Kariyawasam et al. 2002), scheint die Hypothese, dass eine Aktivierung des BIS (wie bei Depression oder Angststörungen) tendenziell mit erhöhten Cortisolwerten zusammenhängt und umgekehrt die Inhibition (wie bei externalisierenden Störungen) mit niedrigen (King et al. 1998, Blair et al. 2004, Hirshfeld-Becker et al. 2007), für die basalen Cortisolwerte bei Kindern nicht ganz zutreffend zu sein. Der Einfluss weiterer Umweltfaktoren müsste noch erforscht werden, um diese frühen Anpassungsprozesse der Stressachse besser verstehen zu können.

In mehreren Studien (Hastings et al. 2009, Freitag et al. 2009, Kariyawasam et al. 2002), meiner

einschließend, konnten bisher keine relevanten Unterschiede in den basalen Cortisolwerten zwischen gesunden und ADHS-Kindern festgestellt werden, im Gegensatz zu Cortisolwerten später am Tag oder zu Reagibilität der HPA-Achse. Dieses Ergebnis spricht meines Erachtens nach gegen die Hypothese, dass die Dysfunktion der HPA-Achse bei ADHS-Kindern einen Bestandteil der Störung auf der neuroendokrinen Ebene darstellt. Diese dürfte eher ein früher Anpassungsprozess an die Umwelt sein. Um die Entwicklung der HPA-Achse pränatal und in der frühen Kindheit genau untersuchen zu können, bedarf es aber Langzeitstudien, die relevante genetische Faktoren und Umwelteinflüsse in ihre Analyse integrieren.

Morgendliche Cortisolwerte um 9 Uhr

Die morgendlichen Cortisolwerte um 9 Uhr unterschieden sich in meiner Stichprobe (42 Jungen mit ADHS und 47 gesunde Jungen) zwischen den zwei Hauptgruppen höchst signifikant. Im Gegensatz zu den basalen Cortisolwerten, bestätigte sich die Annahme, dass Kinder mit ADHS wesentlich niedrigere morgendliche Cortisolwerte als Kinder der Kontrollgruppe zeigen und in der Verteilung keine extrem hohen Werte und insgesamt wenig Streuung ersichtlich wird. Die einzelnen Subtypen sowie die Komorbiditäten hatten auch hier keinen Einfluss auf das Cortisol, was mit der kleinen Stichprobengröße zusammenhängen könnte. Da die Unterschiede zwischen den Gruppen so ausgeprägt waren, korrelierte die Ausprägung jedes einzelnen Symptoms (Aufmerksamkeitsstörung, Hyperaktivität und Impulsivität) sowohl nach Eltern- als auch nach Lehrer/Erzieher Urteil negativ und hoch signifikant mit den Cortisolwerten. Auf den Graphiken erkannte man allerdings bei den meisten Symptomen, dass dieser Effekt durch das Zusammenfügen von zwei von einander ziemlich gut abgrenzbaren Gruppen (ADHS- vs. Kontrollgruppe) zustande kommt. Insofern stellt sich unabdingbar die Frage, ob man diese zwei Gruppen in diesem Kontext auch zusammen analysieren darf. Wenn man diese Korrelation innerhalb der Hauptgruppen betrachtete, zeigte sich eine andere Tendenz: In der Kontrollgruppe zeigte die Stärke einzelner Symptome keinen Einfluss auf die Cortisolwerte während in der ADHS-Gruppe nur ein Symptom die Signifikanz behielt, nämlich die Aufmerksamkeitsstörung. Wie in den Hypothesen vermutet, hatten ADHS-Kinder mit höheren morgendlichen Cortisolwerten eine ausgeprägtere Aufmerksamkeitsstörung.

Die niedrigeren Cortisolwerte bei den ADHS-Kindern morgens wurden auch in den Studien von Ma, Chen et al. (2011) (8 h) sowie von Blomquist et al. (2007) (30 Minuten nach dem Aufstehen) gemessen. In diesen Studien waren die Kinder zwar teilweise älter (6-14J), aber dieses Ergebnis scheint unabhängig vom Alter und Geschlecht zu gelten. Ma, Chen et al. (2011) stellten auch Unterschiede zwischen den einzelnen Subtypen fest, was in meiner etwas jüngeren Stichprobe nicht der Fall war. Ein interessantes Ergebnis stellt sicherlich der Zusammenhang zwischen Aufmerksamkeitsstörung und höheren Cortisolwerten in der ADHS-Gruppe dar. Wang et al. (2011) konnten einen ähnlichen Zusammenhang zwischen höheren Cortisolwerten und hoher Ablenkbarkeit bei ADHS-Jungen zeigen, obwohl sich in ihrer Stichprobe die ADHS-Kinder in ihren morgendlichen Cortisolwerten von den

gesunden nicht unterschieden. Dieser Zusammenhang war aber weder hier noch bei Wang et al. (2011) bei gesunden Kindern zu beobachten. Es stellt sich die Frage, ob die Stressregulation von besonderer Bedeutung für die Aufmerksamkeitserhaltung und Steuerung bei ADHS-Kindern ist und ob man diese Erkenntnis auch therapeutisch nutzen könnte. Die weiter unten dargestellten Ergebnisse zur Stressreaktionsbereitschaft bei ADHS-Kindern dürften auch zur Beantwortung dieser Frage einen Beitrag leisten.

Neben der ADHS-Kernsymptomatik scheinen auch andere Verhaltensmerkmale, wie in meiner Studie im CBCL und SDQ erfasst, im Zusammenhang mit morgendlichen Cortisolwerten zu stehen. Jungen mit stärker ausgeprägtem aggressivem Verhalten, aber auch generell externalisierendem Verhalten zeigten niedrigere basale Cortisolwerte. Diese Verhaltensmerkmale sind bei Sozialverhaltensstörungen besonders ausgeprägt, was mit den bisherigen Ergebnissen bei ADHS-Jungen mit ODD korreliert. Besonders stark scheinen der niedrigere morgendliche Cortisolwert und prosoziales Verhalten in Zusammenhang zu stehen, denn dieser blieb signifikant, auch wenn für Gruppenzugehörigkeit kontrolliert wurde. Dies könnte einen Hinweis auf eine gewisse protektive Funktion des prosozialen Verhaltens gegenüber den niedrigen Cortisolwerten darstellen, insbesondere bei ADHS-Kindern. Der kausale Zusammenhang kann aber nur in prospektiven Langzeitstudien erforscht werden und bleibt hier nur einer der vielen Erklärungsansätze.

An dieser Stelle ist die höchst signifikante Korrelation zwischen mütterlichen Cortisolwerten um 9 Uhr und den Cortisolwerten der Jungen zur gleichen Uhrzeit sehr erwähnenswert. Dieses Ergebnis bestätigte meine Hypothese und zeigte interessanterweise auch, dass Mütter der ADHS-Jungen ebenfalls signifikant niedrigere Cortisolwerte als die Mütter der gesunden Kinder haben. In der ADHS-Gruppe alleine erreichte die Korrelation allerdings keine Signifikanz, sodass hier jedenfalls weitere Studien notwendig sind, um diesen Zusammenhang genau zu untersuchen. Hier ist zu diskutieren, ob dieses Ergebnis als ein Teil des genetisch determinierten und weitergegebenen Stresssystems verstanden werden kann oder ob diese starke Korrelation auf der Beziehungsebene in der täglichen Interaktion mit der Hauptbezugsperson über die Jahre entstanden ist. Bei der ersten Hypothese wäre ein genauso wichtiger Einfluss der väterlichen Stressachse zu erwarten, was in bisher keiner Studie untersucht worden ist. Zur endgültigen Beantwortung dieser Frage wären die genetischen Daten sowie Informationen zu väterlichen Stressverarbeitung notwendig. Mir erscheint die zweite Erklärung sinnvoller zu sein, denn wir wissen aus bisherigen Studien (z.B. Radtke et al. 2011, McGowan et al. 2009, Halligan et al. 2004, Bugental et al. 2003) wie stark sowohl der pränatale Einfluss der mütterlichen Affektlage als auch des feinfühligem Umgangs mit dem Kind in den ersten Lebensjahren auf die spätere Stressregulationsbereitschaft der Kinder ist. Die Tatsache, dass die Mütter der ADHS-Jungen auch niedrigere Cortisolwerte zeigten, spricht eher gegen die Hypothese, dass die Dysfunktion der HPA-Achse einen Teil der genetisch determinierten Störung darstellt, sondern vielmehr dafür, dass diese durch die Umweltprägung und im Beziehungskontext entsteht. Bisher wurden bei der Untersuchung der HPA-Achse bei ADHS-Kindern die elterlichen Faktoren selten berücksichtigt, was in

dieser Arbeit sowohl hier als auch in den Ergebnissen zu Trauma und Bindung deutlich zum Ausdruck kommt. Auch diese Erkenntnis dürfte in der Entwicklung künftiger präventivmedizinischer und therapeutischer Konzepte für ADHS Bedeutung haben.

Absolute Cortisolwerte um 12:30

Zur Mittagszeit zeigten Jungen mit ADHS tendenziell immer noch niedrigere Cortisolwerte als die gesunden, wobei dieses Ergebnis keine Signifikanz erreichte ($p=0,059$). Wie bereits im methodischen Teil erwähnt, muss man diesen Cortisolwert mit Vorsicht interpretieren, denn er wurde nach einem gemeinsamen Spiel mit der Mutter gemessen. Wir wissen aus der Bindungsforschung, dass abhängig von der Feinfühligkeit der Mutter die Cortisolwerte der Kinder nach der Interaktion sehr variieren können, sodass der Einfluss dieser Variable hier berücksichtigt werden muss. Vielleicht stellt das auch einen Teil der Erklärung dar, warum der Unterschied zwischen den zwei Gruppen hier nicht so deutlich war.

Die Hypothese zum Zusammenhang verschiedener Komorbiditäten bzw. ADHS-Subtypen und Cortisolwerten bestätigte sich auch hier nicht. Prosoziales Verhalten zeigte jedoch eine starke positive Korrelation zu diesem Cortisolwert, sogar wenn für Gruppenzugehörigkeit kontrolliert wurde. Das dürfte auch die o.g. Hypothese untermauern, dass prosoziales Verhalten bei ADHS-Jungen mit niedrigen Cortisolwerten eine gewisse Ausgleichsfunktion haben könnte.

Morgendlicher Cortisolabfall und Cortisolprofil

ADHS-Jungen zeigten in dem aus diesen drei absoluten Cortisolwerten gebildeten Cortisolprofil kontinuierlich niedrigere Werte, wobei der größte Unterschied um 9 Uhr auftrat. Es fiel auch auf, dass ADHS-Jungen einen steileren morgendlichen Cortisolabfall haben (siehe auch Reagibilität der HPA-Achse). Die CAR konnte hier aus methodischen Gründen nicht dargestellt werden, dürfte aber anhand der einzigen zur Verfügung stehenden Studie von Freitag et al. (2009) vergleichbar mit der CAR der gesunden Kinder sein (außer bei ODD). Die basalen Cortisolwerte wurden in dieser Studie nicht am Untersuchungstag gemessen, sondern an zwei auf einander folgenden Arbeitstagen innerhalb der nächsten zwei bis drei Wochen. Die basalen Cortisolwerte sind aber ein relativ stabiler und robuster Parameter, der von der Aufwachzeit, dem Tagesablauf, Schlafproblemen etc. unabhängig ist (Toernhage, 2009), weshalb sie hier mit den morgendlichen Cortisolwerten um 9 Uhr in Verbindung gesetzt wurden, um den Cortisolabfall zu berechnen.

Wenn man für den morgendlichen Cortisolabfall die relative Differenz zwischen basalen und Werten um 9 Uhr verwendete (RD Basal-K1), zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den zwei Hauptgruppen. Jungen mit ADHS zeigten auch statistisch einen steileren bzw. stärkeren Cortisolabfall (Median 65,8%) als die gesunden Jungen (54,63%). Dieses Ergebnis war unabhängig von den

niedrigeren Cortisolwerten der ADHS-Jungen um 9 Uhr, denn es wurde die relative Differenz als Parameter berechnet. Interessant ist, dass die Variabilität des Abfalls unter ADHS-Kindern sehr niedrig war. Dieses Phänomen zeigte sich auch bei den Cortisolwerten um 9 Uhr wo alle ADHS-Kinder einheitlich niedrige Werte zeigten. Trotz der kleinen Stichprobe könnte diese eingeschränkte Variabilität ein besonders Kennzeichen der basalen Funktion der HPA-Achse bei dieser Störung darstellen.

7.2 Reagibilität der HPA-Achse im Gruppenvergleich

Neben der relativ klar definierten basalen Funktion der HPA-Achse, zu der sowohl die CAR als auch die absoluten morgendlichen Cortisolwerte gehören, wird die Reagibilität der Stressachse als ein wichtiger Parameter ihrer Funktion angesehen. Die Stressreaktion lässt sich gut mit bestimmten psychosozialen Stressoren auslösen und wurde bei Erwachsenen sehr gut untersucht. Für Kinder ab acht Jahren wurde vom Kirschbaum et al. (Kirschbaum et al, 1993, Kudielka et al. 2004) ein psychosozialer Stresstest entwickelt und validiert, der bei den meisten Probanden tatsächlich eine Stressreaktion auslöst. Für jüngere Kinder gibt es noch keinen vergleichbaren Test, sodass man bisherige Ergebnisse am jüngeren Kollektiv sehr differenziert und vorsichtig interpretieren muss. In verschiedenen Studien wurden verschiedenartige Stressoren verwendet (Blutabnahme, kognitive Testung, körperliche Aktivität etc.), sodass man die Ergebnisse nur begrenzt vergleichen dürfte, weil Menschen unterschiedlich auf einzelne Stressoren reagieren (siehe Dickerson&Kemeny, 2004). Zusätzlich könnte es sein, dass Kinder mit einzelnen psychiatrischen Störungen besonders stark auf bestimmte Art von Stressoren reagieren.

Das vorrangige Ziel meiner Studie war der Vergleich der Stressreaktionsbereitschaft der jungen ADHS-Kinder mit den gesunden Kindern. Nicht weniger wichtig ist aber die Fragestellung, ob die ADHS-Kinder für bestimmte Stressoren besonders empfindlich sind, denn dies könnte sehr konkrete Konsequenzen für die Praxis haben. Aus diesem Grund wurden in Anlehnung an den Trier Social Stress Test (Kirschbaum et al 1993.) für diese Studie zwei Stressoren ausgesucht, wobei der emotionale gleichzeitig auch bindungsspezifisch ist. Zu meiner Kenntnis stellt das den ersten Versuch dar, die ADHS-Jungen mit diesem Stressor zu testen.

Stressreaktion auf den emotional-bindungsspezifischen Stressor (GEV-B)

Die relative Differenz der prä-post Cortisolwerte auf das Geschichtenergänzungsverfahren zeigte höchst signifikante Unterschiede zwischen den zwei Hauptgruppen. Jungen mit ADHS zeigten im Durchschnitt eine stärkere Stressreaktion ($RD=-19,7\%$) als die gesunden Jungen ($RD=-46,2\%$), bei denen der Cortisolabfall nach dem Stressor viel ausgeprägter war. Bei der Analyse dieser Ergebnisse muss man auch den physiologischen morgendlichen Cortisolabfall berücksichtigen. Der emotionale Stressor wurde in der Zeit zwischen 9 - 9:30 eingesetzt, wo ein Cortisolabfall bei allen Kindern zu erwarten wäre. In diesem Sinne kann auch ein signifikant niedriger Cortisolabfall bei ADHS-Kindern im Vergleich zu gesunden als eine stärkere Aktivierung der HPA-Achse interpretiert werden. Auch hier

variierten die Stressreaktionswerte bei ADHS-Jungen nicht so sehr wie bei gesunden Probanden. Interessant ist, dass keiner von 46 gesunden Jungen eine echte Stressreaktion zeigte („responders“, definiert als >10% Cortisolanstieg) während das in der ADHS-Gruppe zwölf taten (32%).

Diese Ergebnisse bestätigen meine Hypothesen und liefern vermutlich die ersten Hinweise darauf, dass ADHS-Jungen sensibler auf emotional/bindungsspezifische Stressoren als gesunde Jungen reagieren, denn erstens wurde durch den Stressor bei einem Drittel eine echte Stressreaktion ausgelöst (>10% Cortisolanstieg) und zweitens zeigten sie insgesamt, trotz dem steileren morgendlichen Cortisolabfall, einen weitaus schwächeren Cortisolabfall nach dem Stressor als die gesunden Jungen. Hatzinger et al. (2007) konnten mit einem vergleichbaren Stressor (McArthur Story Stems) bei gesunden fünfjährigen zwar auch keine Stressreaktion im engeren Sinne auslösen, fanden aber heraus, dass Jungen mit ausgeprägteren Hyperaktivitätssymptomen (wie im SDQ ermittelt) eher höhere Cortisolwerte nach dem Test zeigen bzw. einen schwächeren Cortisolabfall haben.

Die Art des Stressors scheint auch anhand der bisherigen Forschungsergebnisse für die ADHS-Kinder eine wichtige Rolle zu spielen. Abgesehen von den rein kognitiven Stressoren (siehe unten) konnten in der Stressreaktionsbereitschaft der etwas älteren ADHS-Kinder (10-14J) im TSST und nach vergleichbaren psychosozialen Stressoren keine Unterschiede zum gesunden Kollektiv festgestellt werden (Maldonado et al. 2009, Snoek et al. 2004). Bei erwachsenen ADHS-Patienten konnte das in mehreren Studien bestätigt werden (Lackschewitz et al. 2009, Hirvikoski et al. 2009), sodass sich die Frage stellt, ob vielleicht das Stresssystem der ADHS-Kinder genau in diesem frühen Alter sensibler ist als bei gesunden Kindern und in wie weit dieses Phänomen womöglich in der Therapie dieser Kinder berücksichtigt werden müsste.

In meiner Stichprobe zeigten sich keine Unterschiede in der Stressreaktion auf das GEV-B zwischen den einzelnen Subtypen und einzelnen Komorbiditäten innerhalb der ADHS-Gruppe. Weder meine Hypothese noch das Ergebnis von Van West et al. (2009), dass vorwiegend hyperaktive ADHS-Kinder schwächere Stressreaktionen als der gemischte und vorwiegend unaufmerksame Subtyp zeigen, konnten hier bestätigt werden. Das könnte sowohl an der Stichprobengröße als auch an dem in meiner Studie verwendeten Stressor liegen. Hier ist die Studienlage allerdings noch sehr unklar, denn in der Stichprobe von Hatzinger et al (2007) zeigten Kinder mit ausgeprägterer Hyperaktivität stärkere Stressreaktionen. Die Rolle der Komorbiditäten für die Stressreaktionsbereitschaft der ADHS-Kinder bleibt aber weiterhin interessant. Da in bisherigen Studien sowohl ADHS-Kinder mit ODD als auch gesunde mit ODD schwächere Stressreaktionen zeigten (Snoek et al. 2004, Hasting et al. 2009), scheint das Phänomen der HPA-Achsen-Hyporeagibilität meines Erachtens nach eher mit dem ODD selbst als mit dem ADHS zusammen zu hängen. In meiner Stichprobe zeigten nur die gesunden Jungen mit sozialen Problemen im CBCL schwächere Stressreaktion auf das GEV-B, während in der ADHS-Gruppe hingegen prosoziales Verhalten eine signifikant negative Korrelation zeigte. Es könnte diskutiert werden, ob dieses Ergebnis auch hier auf eine gewisse Schutzfunktion des prosozialen Verhaltens gegen die erhöhte Stressreaktionsbereitschaft auf emotionale Stressoren bei ADHS-Kindern

hindeutet. In dem Kontext zeigten ADHS-Jungen aus der ‚responders‘-Gruppe signifikant mehr aggressives und externalisierendes Verhalten als die ‚non-responders.‘ Ob diese Gruppe von ADHS-Kindern mit ihrer erhöhten Stressreaktionsbereitschaft besonders gefährdet sein könnte, müsste in weiteren Studien genauer erforscht werden.

Abgesehen von dem kategorialen Vergleich korrelierte jedes einzelne ADHS-Symptom sowie die Gesamtwerte im FBB-HKS hoch signifikant und positiv mit der Stressreaktion auf den emotional/bindungsspezifischen Stressor, wenn man beide Gruppen zusammen analysierte. Das ist allerdings etwas kritisch zu sehen, weil die zwei Gruppen sehr unterschiedlich sind und dies eine Scheinkorrelation sein könnte. Die Korrelation zwischen Hyperaktivität und Stressreaktion behielt entgegen meiner Erwartungen in den einzelnen Hauptgruppen keine Signifikanz. Interessant ist allerdings, dass die Jungen in der ADHS-Gruppe mit weniger ausgeprägten Aufmerksamkeitsstörung stärker auf diesen Stressor reagierten, was meine Hypothese wiederum bestätigte. Ähnliche Ergebnisse lieferten Randazzo et al. (2009) bei Jugendlichen und mit einem kombiniert kognitiv-sozialen Stressor und diskutierten, dass eine vorhandene Stressreaktion die Aufmerksamkeit bei ADHS-Patienten fördert. In meiner Stichprobe zeigte sich diese Korrelation in der Kontrollgruppe nicht, sodass dieser Zusammenhang tatsächlich spezifisch für ADHS-Kinder sein könnte.

Die Stressreaktion auf den kognitiven Stressor

In ihrer Stressreaktion auf die kognitive Testung unter Videoaufnahme unterschieden sich in meiner Stichprobe die zwei Hauptgruppen nicht signifikant voneinander. Dieses Ergebnis bestätigt nicht meine anhand der bisherigen Studien aufgestellte Hypothese, dass ADHS-Kinder abgeschwächte Stressreaktionen zeigen. Sowohl ADHS- als auch gesunde Jungen zeigten durchaus positive Stressreaktion auf diesen Stressor (Median für relative Differenz prä-post Stressor: ADHS-Gruppe +34,8%, Kontrollgruppe +36,4%). Besonders in der ADHS-Gruppe zeigten ganz wenige Kinder einen Cortisolabfall. Die Rate der ‚responders‘, die einen relativen Cortisolanstieg von über 10% hatten, war in beiden Gruppen auch vergleichbar. Von den 36 ADHS-Jungen zeigten 28 einen signifikanten Cortisolanstieg und in der Kontrollgruppe waren es 34 von 46. Im Durchschnitt hatten die als ‚responders‘ kategorisierten Jungen eine RD von +61,65% nach dem kognitiven Stressor, während die RD bei den ‚non-responders‘ bei -21,04% lag. Im Vergleich zum emotionalen Stressor zeigten hier beide Hauptgruppen im Durchschnitt stärkere Stressreaktion, was zwei Gründe haben könnte: erstens wurde der kognitive Stressor am späten Vormittag durchgeführt, wenn der morgendliche Cortisolabfall die Stressreaktion nicht beeinflusst; zweitens scheint der kognitive Stressor für beide Gruppen effektiver zu sein. Auch hier spielten der Subtyp der ADHS-Störung und die vorhandenen Komorbiditäten keine Rolle.

Diese Ergebnisse widerlegen ganz klar die von einigen Autoren (King et al. 1998, Hong et al. 2003) vertretene Hypothese der HPA-Achse-Hyporeagibilität bei ADHS-Kindern. In diesen ersten

Untersuchungen der HPA-Achse bei ADHS-Kindern konnte nach der kognitiven Testung keine Stressreaktion ausgelöst werden und es wurde sehr schnell die Hypothese aufgestellt, dass Kinder mit ADHS eine herabgesetzte Stressreaktionsbereitschaft haben. In diesen Studien wurden aber keine Kontrollkinder untersucht, was die Hypothese schon damals sehr in Frage stellte. Die Effektivität des Stressors muss auch immer hinterfragt werden, da hier teilweise nur kognitive Aufgaben mit Dauer von 20 Minuten eingesetzt wurden. In neueren Studien, die teilweise mit standardisierten Stressoren wie das TSST durchgeführt wurden, konnten höchstens die Unterschiede zwischen den einzelnen ADHS-Subtypen festgestellt werden, aber keine zwischen dem gesamten ADHS-Kollektiv und den Kindern der Kontrollgruppe (Maldonado et al. 2009, Snoek et al. 2004). Betonen möchte ich auch hier, dass die Art des Stressors eine wichtige Rolle spielt, denn eine Blutabnahme ist beispielsweise kein nachgewiesen effektiver Stressor für alle Kinder und unterliegt dem Einfluss höchst subjektiver Faktoren. Das könnte vielleicht auch die Erklärung für teilweise heterogene Ergebnisse sein, wie die von White et.al. (2005), in dessen Stichprobe ADHS-Kinder bei der Untersuchung motorischer Fähigkeiten (körperliche Anstrengung) durchgehend höhere Cortisolwerte als gesunde Probanden zeigten.

Anhand der bisherigen Forschungsergebnisse scheint es mir berechtigt, die HPA-Achse nicht als ein rigides funktionelles oder dysfunktionales System zu betrachten, sondern vielmehr den Schwerpunkt auf die individuelle, oder zumindest auf bestimmte Untergruppen begrenzte Stressoren zu setzen und diese im Zusammenhang mit verschiedenen Umwelteinflüssen näher zu erforschen.

Die Ergebnisse zur gesamten Cortisolausschüttung anhand der AUC-GES während des kognitiven Stressors waren vergleichbar mit denen zum relativen Cortisolanstieg. Jungen mit ADHS hatten tendenziell etwas niedrigere Cortisolwerte an allen Messzeitpunkten während der Untersuchung und eine etwas niedrigere Cortisolausschüttung, aber es ergab sich kein signifikanter Unterschied. Die Verlaufskurve der Stressreaktion war auch zwischen den zwei Gruppen vergleichbar beziehungsweise beide Gruppen zeigten auch nach dem Stressor einen ähnlichen Cortisolabfall. Im Widerspruch zu den Hypothesen ergaben sich keine Unterschiede in der Stressreaktionsbereitschaft auf den kognitiven Stressor zwischen den ADHS-Subtypen und einzelnen Komorbiditäten.

Ein durchaus interessanter Zusammenhang war für beide Variablen (RD K3-K4 und AUC-GES) nach dem kognitivem Stressor festzustellen: nur in der ADHS-Gruppe hatten Jungen mit einer ausgeprägteren Aufmerksamkeitsstörung, wie von Lehrer/Erzieher bzw. Eltern beurteilt, eine schwächere Stressreaktion und eine geringere Gesamtcortisolausschüttung. Dieser Zusammenhang erreichte aber nach der Adjustierung keine Signifikanz und ist demzufolge sehr vorsichtig zu interpretieren. Die zwei Gruppen ‚responders‘ und ‚non-responders‘ unterschieden sich dennoch signifikant im Kennwert Aufmerksamkeitsstörung im FBB-HKS (Median ‚responders‘=1,33, ‚non-responders‘=1,94, $p=0,038$). Eine ähnliche Korrelation war auch bei dem emotional/bindungsspezifischen Stressor zu sehen, was meine Hypothesen für beide Stressoren teilweise bestätigt. In Anbetracht der vergleichbaren Ergebnisse aus anderen Studien (Randazzo et al. 2008, Yang et al. 2007) verdient dieser Zusammenhang in Zukunft mehr Aufmerksamkeit.

7.3 Trauma und die Funktion der Stressachse

Gruppenvergleich

In dieser Arbeit wurden die potentiell traumatischen Erlebnisse der Jungen sowie die posttraumatische Symptomatik anhand von zwei Fragebögen erfasst, dem LITE-P und dem PROPS. Der erste Fragebogen beschreibt die Lebensereignisse, die für das Kind traumatisierend sein können und entweder im Beziehungskontext (interpersonal events – IPE) oder außerhalb dessen vorkommen können (non-interpersonal events – nIPE). Die Summe aller erlebten Ereignisse wird als Polytrauma-Score angegeben, da wir aus einigen Studien wissen (Finkelhor et al. 2007, Nilsson et al. 2010, Gustaffson et al. 2008), wie gravierend sich nicht nur einzelne traumatische Ereignisse, sondern auch Polytraumata auf die Entwicklung der Kinder auswirken.

In meiner Stichprobe von 65 ADHS-Jungen und 45 gesunden ergaben sich große und hoch signifikante Unterschiede zwischen den zwei Hauptgruppen. Bis auf den Tod eines Familienmitglieds und Tod oder Krankheit eines Freundes erlebten Jungen mit ADHS jede Art von Trauma häufiger als gesunde Jungen. Erwähnenswert ist auch, dass in meiner Kontrollgruppe bis auf die Scheidungsquote der Eltern jedes potentiell traumatische Ereignis öfter vorkam als in der großen Stichprobe von gesunden Jungen und Mädchen von Gustaffson et al. (2008). Das dürfte methodische Gründe haben, weil die gesunden Kinder in meiner Studie nicht zufällig ausgewählt werden konnten. Es ist zu vermuten, dass sich aufgrund des Beratungsangebots für die Kontrollgruppe überproportional viele Eltern mit Beratungsbedarf zum Thema Trauma und/oder Eltern-Kind Bindung angemeldet hatten.

Trotzdem fiel besonders auf, dass viel mehr Jungen mit ADHS Zeugen von gegenseitiger Verletzung/Zerstörung von Dingen zwischen Erwachsenen waren und Trennung / Scheidung der Eltern erlebten. Dieses Ergebnis bestätigt die bisherige Beobachtung aus mehreren Studien, dass Kinder mit ADHS häufiger aus schwierigen Familienverhältnissen kommen, in denen insbesondere die Elternbeziehung auf der Paarebene sehr konflikthaft ist (Counts et al., 2005; Modesto et al., 2008, Deault, 2010, Pressman et al. 2006, Herwig et al. 2004). Die Analyse meiner soziodemographischen Daten zeigte auch, dass Mütter von ADHS-Jungen häufiger geschieden waren oder getrennt vom Partner lebten. Das besondere Augenmerk in dieser Arbeit liegt auf dem Durchschnittsalter der Kinder zum Zeitpunkt des traumatischen Erlebnisses, das bei fünf Jahren lag. Da die meisten dieser Kinder die Diagnose zum ersten Mal zum Untersuchungszeitpunkt bekamen, kann man hier nur schwer die Schlussfolgerung ziehen, dass die kindliche Symptomatik als eine große Belastung zu den schwierigen familiären Verhältnissen geführt hat. Meiner Ansicht nach ist es eher ein Argument dafür, dass die Faktoren seitens der Eltern zu den konflikthaften Interaktionsmustern in der Familie führen, auch in der Beziehung zu ihren Kindern. Man könnte diskutieren, ob viele von diesen Eltern nicht in der Lage sind, ihren Kindern den nötigen emotionalen Halt anzubieten, was besonders im frühen Alter zur Entwicklung der Symptomatik beitragen könnte.

Häufig wird auch diskutiert, ob sich ADHS-Kinder aufgrund ihrer Impulsivität selbst häufiger in Gefahr begeben und dadurch mehr traumatisierende Erlebnisse haben. 46% der Jungen mit ADHS wurden in

meiner Stichprobe in einem Unfall verletzt oder waren auf einen Krankenhausaufenthalt angewiesen, was nicht signifikant häufiger als in der Kontrollgruppe war (36%). Neben diesen Ereignissen wurden aber ADHS-Jungen auch viel häufiger bedroht, misshandelt, erlebten häufiger Feuer oder Verletzung nahestehender Personen. Diese Erlebnisse sowie die o.g. konflikthafter Familienverhältnisse können im Kindesalter sehr traumatisch sein und sich negativ auf die psychosoziale Entwicklung der ADHS-Kinder auswirken.

Interessant war auch die Verteilung der Art der traumatischen Ereignisse in den zwei Hauptgruppen. Insgesamt kamen IPEs seltener vor als nIPEs, wobei sich die Gruppen diesbezüglich stark voneinander unterschieden. 40% der Jungen mit ADHS hatte zumindest ein traumatisches Erlebnis im Beziehungskontext, während es in der Kontrollgruppe nur 14% waren. Unabhängig von der Anzahl der erlebten Traumata im Beziehungskontext (IPE), schnitten Jungen mit ADHS bei jedem IPE-Item (siehe Beschreibung LITE-P) höher ab, sodass sich hier auch hoch signifikante Unterschiede zwischen den Hauptgruppen ergaben. Aus den Studien von Gustaffson (2008) und Nilsson (2010) wissen wir, dass sich diese Art von Trauma viel negativer auf die Entwicklung der Kinder auswirkt und zu stärkeren Verhaltensauffälligkeiten, wie im CBCL erfasst, führt. Dies dürfte der erste Hinweis darauf sein, dass ADHS-Kinder in ihrer frühen Entwicklung durch diese Traumata besonders gefährdet sein könnten.

Die potentiell traumatischen Erlebnisse ohne Beziehungskontext kamen in beiden Hauptgruppen ziemlich häufig vor, was in vorherigen Studien innerhalb der gesunden Population auch festgestellt werden konnte (Nilsson et al. 2010, Gustaffson et al. 2008). Unter den Kindern, die mehr als drei nIPEs hatten, waren Jungen mit ADHS stärker vertreten, sonst unterschieden sich die zwei Gruppen nicht wesentlich voneinander. Zum Polytrauma ergaben sich ähnliche Ergebnisse in beiden Gruppen, aber extrem hohe Werte zu PT (mehr als fünf traumatische Ereignisse) hatten nur ADHS-Jungen (mehr als 20%) und keine Kinder der Kontrollgruppe.

Diese Ergebnisse bestätigen zum Großteil meine Hypothesen und zeigen deutlich, dass Polytraumata in der Diagnostik und Therapie der ADHS-Kinder mehr Aufmerksamkeit verdienen. Auch der Zusammenhang zwischen der Ausprägung einzelner ADHS-Symptome und der Anzahl der verschiedenen traumatischen Erlebnisse scheint diese Hypothese zu bestätigen. Unabhängig vom Alter zeigten Jungen mit höherem PT-Score und mehreren IPEs (aber nicht nIPEs) stärkere Hyperaktivitätsanzeichen und höhere Gesamtwerte im FBB-HKS, wie von Eltern und Lehrer/Erzieher angegeben. Mehrere IPE's hingen auch mit stärkerer Aufmerksamkeitsstörung zusammen. Diese hoch signifikante Korrelation in der Gesamtstichprobe von 110 Kindern zeigte sich auch in den beiden Gruppen einzeln, erreichte aber nicht immer die Signifikanz, was an der Stichprobengröße liegen dürfte. In beiden Hauptgruppen zeigte vor allem die Hyperaktivität den Zusammenhang zu IPE's. Hier ist kritisch anzumerken, dass die einzelnen Items im LITE-P Fragebogen den Zusammenhang untereinander zeigen könnten. Aus diesem Grund sind diese Daten als eher deskriptiv und explorativ zu betrachten.

Das ist trotzdem ein sehr interessantes Ergebnis, das an einer größeren ADHS-Stichprobe zuerst

repliziert und vor allem in Langzeitstudien genauer erforscht werden müsste. Sollte sich das aber in Zukunft bestätigen, bietet es vielleicht eine Diskussionsplattform dafür, ob traumatisierenden Ereignisse, besonders im Beziehungskontext, bei einem nicht kleinen Anteil der Kinder auch zur Entwicklung der ADHS-Symptomatik beitragen könnten.

Neben den einschneidenden Lebensereignissen, die traumatisierend sein können, aber nicht müssen, wurde die posttraumatische Symptomatik in den zwei Hauptgruppen analysiert. Entsprechend meiner Hypothese hatten ADHS-Jungen im Durchschnitt ein PROPS-Gesamtscore von 19 ± 7 und gesunde von 6 ± 3 , was einen höchst signifikanten Unterschied darstellt. 67% der Jungen mit ADHS und nur 9% gesunde wären demzufolge als klinisch auffällig einzustufen (PROPS-Gesamt > 14). Im PROPS werden zwar einige ADHS-Symptome überlappend miterfasst (z.B. Aufmerksamkeitsprobleme), allerdings zeigten Jungen mit ADHS auch 24 andere einzelne Symptome (von 31) signifikant häufiger als die gesunden. Die Auffälligkeiten traten besonders im affektiven (Stimmungsschwankungen, Schuldgefühle, Ängstlich, traurig/deprimiert, furchtsam, reizbar, jähzornig) und sozialen Bereich auf (‚klingt sich häufig aus‘, ‚streitet häufig‘, rechthaberisch mit Gleichaltrigen, ‚gerät in Schwierigkeiten, zurückgezogen, bringt Einwände vor‘).

Hoch interessant ist die Tatsache, dass nur in der ADHS-Gruppe die Anzahl der potentiell traumatischen Erlebnisse, besonders im Beziehungskontext, mit der posttraumatischen Symptomatik korrelierte. Dieser Zusammenhang war in der Gesamtstichprobe (ADHS und Kontrollgruppe zusammen) höchst signifikant, sodass die mangelnde statistische Korrelation in der Kontrollgruppe auch an der kleinen Stichprobengröße liegen könnte. Dafür sprechen auch die Ergebnisse von Nilsson et al. (2010), die bei gesunden Jugendlichen eine signifikante Korrelation zwischen einer posttraumatischen Symptomatik und der Anzahl der IPEs zeigten. Die Tatsache, dass dieser Zusammenhang in der vergleichbar großen ADHS-Gruppe stärker ist, verdient sicherlich Beachtung. Die Erklärung für dieses Phänomen könnte sein, dass ADHS-Jungen besonders sensibel auf potentiell traumatischen Ereignisse reagieren bzw. über mangelnde emotionale Ressourcen / Bewältigungsstrategien verfügen und demzufolge häufiger posttraumatische Symptome entwickeln.

In dem Zusammenhang lohnt es sich, die Korrelation zwischen posttraumatischer und ADHS-Symptomatik zu betrachten. Nicht überraschend und entsprechend meinen Hypothesen, zeigte sich hier in der Gesamtstichprobe von 112 Jungen ein (hoch) signifikantes Ergebnis zu jedem einzelnen ADHS-Symptom sowie zum ADHS-Gesamtwert im FBB-HKS. Die Zusammenhänge waren deutlich stärker mit der ADHS-Symptomatik nach Elterneinschätzung, was daran liegen könnte, dass der PROPS-Fragebogen auch von den Eltern ausgefüllt wurde. In dem im Ergebnissteil dargestellten Regressionsmodell erklärte die posttraumatische Symptomatik zusammen mit dem Alter des Kindes sogar über 40% Varianz der ADHS-Symptomatik ($R^2 > 0,4$). In den einzelnen Hauptgruppen waren die Ergebnisse ähnlich, erreichten nach der Adjustierung aber meistens keine Signifikanz. Nur gesunde Kinder mit stärkerer posttraumatischer Symptomatik hatten auch eindeutig höhere ADHS-Gesamtwerte. Um auszuschließen, dass diese Korrelation zwischen den posttraumatischen

Symptomen und Aufmerksamkeitsstörung bzw. ADHS-Symptomatik nur an den starken Gruppenunterschieden (ADHS vs. Kontrollgruppe) liegt, wurden zwei weitere Regressionsmodelle, für Gruppenzugehörigkeit kontrolliert, gebildet. Die PROPS-Gesamtwerte behielten ihren signifikanten Effekt auf die ADHS-Symptomatik, aber nur nach der Beurteilung der Eltern. Hier sind sicherlich weitere prospektive Studien notwendig, um diese Hypothese zu überprüfen.

Die aufgeführten Ergebnisse zu Trauma im Gruppenvergleich leisten einen wesentlichen Beitrag und ergänzen die bisherige Studienlage, die sich meistens auf Jugendliche und Erwachsene mit ADHS bezog und auf anamnestischen Daten beruhte. Die Tatsache, dass sich ADHS-Jungen schon im Vorschul- und Grundschulalter so stark in diesem Bereich von den gesunden unterscheiden, lässt dafür plädieren, dass bei ADHS-Kindern mindestens ein Screening der traumatischen Ereignisse und posttraumatischer Symptomatik im Rahmen der Diagnostik durchgeführt werden sollte und dieses bei hoch gefährdeten Kindern auch in der Therapie Verwendung finden müsste.

Zusammenhang von Trauma und Funktion der Stressachse

Eine der Fragestellungen dieser Arbeit war, inwieweit die traumatischen Erlebnisse und die posttraumatische Symptomatik im Zusammenhang mit der Funktion der HPA-Achse stehen. Wie im theoretischen Teil ausführlich geschildert, bestehen zur Zeit unterschiedliche Meinungen dazu, ob und wie die in der frühen Kindheit erlebten Traumata die Funktion der HPA-Achse beeinflussen, da nicht nur die Art des Traumas, sondern auch der Zeitpunkt (akut oder länger zurückliegend) sowie die individuellen Prädispositionen (genetisch und neuroendokrinologisch) eine wichtige Rolle zu spielen scheinen (z.B. Yehuda et al., 2008, Pervanidou 2008, Teicher et al. 2006, Tarullo&Gunnar, 2006) .

Im Widerspruch zu den formulierten Hypothesen zeigten in meiner Stichprobe weder die Anzahl der potentiell traumatischen Erlebnisse (PT, IPE, nIPE) noch die posttraumatische Symptomatik den Zusammenhang zu basalen Cortisolwerten. Den bisherigen Studien zu Folge unterliegen die basalen Cortisolwerte vermutlich vor allem dem Einfluss pränataler Faktoren sowie früher Deprivation/Misshandlung (z.B. Gunnar et al. 2001, Bugental et al. 2003), was durch LITE-P und PROPS nicht erfasst wurde. Wir wissen auch, dass die Veränderung der basalen Cortisolwerte einen dauerhaften (über Jahre hinweg) Anpassungsprozess der HPA-Achse darstellt, sodass sich die Ergebnisse bei Kindern stark von denen bei Erwachsenen unterscheiden. Diese methodische Faktoren sowie die kleine Stichprobe könnten eine Erklärung für die mangelnden Ergebnisse in dieser Arbeit sein. Desweiteren scheinen die mütterlichen basalen Cortisolwerte mit den kindlichen stark zusammen zu hängen, wie in den zahlreichen o.g. Studien mit PTBS-Patienten gezeigt wurde. Die mütterlichen basalen Cortisolwerte standen allerdings in dieser Studie nicht zur Verfügung und müssten in nachfolgenden Studien berücksichtigt werden.

Weder die absoluten Cortisolwerte um 9 Uhr und 12:30 noch die Reagibilitätsvariablen unterschieden sich im Bezug auf die Anzahl der möglichen traumatischen Erlebnisse im LITE-P. Damit scheint das

Phänomen der Polytraumatisierung, wie von Gustaffson et al. (2008) beschrieben, keinen gravierenden Zusammenhang zur Funktion der HPA-Achse zu zeigen. Nur ein Ereignis, nämlich Scheidung oder Trennung der Eltern, korrelierte mit erhöhten Cortisolwerten um 9 Uhr. Dieses Ergebnis war in der Kontrollgruppe stärker ausgeprägt, während in der ADHS-Gruppe durchgehend niedrige Werte zu verzeichnen waren. Da dieses Ereignis bei den meisten Kindern aufgrund ihres frühen Alters noch nicht lange zurücklag, ist es vielleicht als ein relativ akutes traumatisches Erlebnis zu interpretieren. Ähnliche Ergebnisse zu einem akutem Trauma im Kindesalter lieferten auch andere Forschungsgruppen, wie z.B. Freitag et al. (2009) in ihrer Studie mit ADHS-Kindern. In dieser Studie hingen aktuelle Familienkonflikte, akute Lebensereignisse sowie mangelnde Erziehungskompetenz der Eltern mit erhöhten morgendlichen Cortisolwerten der Kinder zusammen.

Interessant erscheint mir die hoch signifikante negative Korrelation der PROPS-Gesamtwerte mit den morgendlichen Cortisolwerten. So hatten Jungen mit höherem PROPS-Score niedrigere Cortisolwerte um 9 Uhr. Wie oben beschrieben, hingen morgendliche Cortisolwerte der Kinder stark mit den Cortisolwerten der Mütter zum gleichen Zeitpunkt zusammen. Es stellte sich aber zusätzlich heraus, dass nicht nur Kinder mit niedrigeren Cortisolwerten höhere PROPS-Werte zeigen, sondern dass ihre Mütter auch niedrigere Cortisolwerte haben. Dieses Ergebnis könnte man unter Einbezug der bisherigen PTBS-Forschung sehen, wo Mütter mit PTBS sowohl selbst niedrigere Cortisolwerte hatten als auch Babys mit niedrigen Cortisolwerten. In diesem Zusammenhang bestätigen meine Ergebnisse vielleicht die bisherige Beobachtung, aber der kausale Zusammenhang bleibt immer noch unklar. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse muss man den stark ausgeprägten Gruppeneffekt berücksichtigen, weil die Korrelation in den einzelnen Hauptgruppen nicht mehr signifikant blieb. Wie man dieses Phänomen methodisch besser untersuchen könnte, bleibt hier ziemlich unklar, denn ADHS-Kinder mit niedrigen PROPS-Werten scheinen genauso selten vertreten zu sein als gesunde mit hohen PROPS-Werten. Die kleine Stichprobengröße durfte auch hier natürlich eine wesentliche Rolle spielen.

Die einzige Reagibilitätsvariable der HPA-Achse, die im Zusammenhang mit posttraumatischer Symptomatik steht, scheint die Stressreaktion auf den emotional/bindungsspezifischen Stressor zu sein. Kinder mit stärker ausgeprägten posttraumatischen Symptomen zeigten höhere Stressreaktion auf das GEV-B. Dadurch bestätigte sich meine Hypothese nur zum emotionalen aber nicht zum kognitiven Stressor. Signifikant waren demzufolge auch die Unterschiede zwischen den Kindern mit klinisch auffälligen PROPS-Werten (höhere Stressreaktion auf das GEV-B) und ohne. Auch die s.g. ‚responders‘ auf das GEV-B zeigten höhere PROPS-Gesamtwerte als ‚non-responders‘. Obwohl auch diese Ergebnisse stark vom Gruppeneffekt geprägt waren, weil ADHS-Kinder so auffällig höhere PROPS-Werte als gesunde zeigten, stimmen sie teilweise mit bisherigen Hypothesen aus der PTBS-Forschung überein. In einigen Studien (Yehuda et al. 2002, 2007, 2008, Santa Ana et al. 2006) wurden bei Patienten mit PTBS niedrigere basale Cortisolwerte aber eine Hyperreagibilität der HPA-Achse entdeckt. Die Art des Stressors scheint auch hier von großer Bedeutung zu sein, denn beim kognitiven Stressor zeigten sich in meiner Stichprobe keine gravierenden Unterschiede. Es könnte sein, dass

Kinder mit stark ausgeprägter posttraumatischer Symptomatik sensibler auf bindungsspezifische Stressoren reagieren, ähnlich wie die oben beschriebenen deprivierten Weisenkinder, die nur in der Interaktion mit Bezugspersonen erhöhte Stressreaktion zeigten (Wismer-Fries et al. 2009).

Insgesamt scheint der Zusammenhang zwischen Trauma und Funktionalität der HPA-Achse ein sehr komplexer zu sein. Hier besteht sicherlich noch ein hoher Forschungsbedarf, damit die Ergebnisse in die Diagnostik und vielleicht Therapie integriert werden können. In der Zukunft müssen aber insbesondere genetische Faktoren sowie die Funktionalität der mütterlichen Stressachse mit einbezogen werden.

7.4 Funktion der HPA-Achse und Eltern-Kind Bindung

Die Studienlage, wie die Aktivität der HPA-Achse mit den Bindungserfahrungen zusammenhängt, ist für Kinder im Kindergarten- und Schulalter bisher sehr begrenzt gewesen. Einige Forschungsgruppen konnten erhöhte Cortisolwerte und stärkere Stressreaktion nach der Trennung von der Bezugsperson bei unsicheren, und insbesondere bei vermeidend gebundenen Säuglingen und Kleinkindern feststellen (Spangler, 2001; Spangler & Grossmann, 1999; Spangler & Schieche, 1998, Schieche&Spangler 2005, Bernard et al. 2010, Luijk et al. 2010). Die bisherigen Ergebnisse im Jugend- und Erwachsenenalter sind relativ heterogen und deuten darauf hin, dass die Anpassungsprozesse sehr verschieden und von vielen Faktoren abhängig sind. Eines der Ziele dieser Arbeit war, die Zusammenhänge zwischen Bindungsqualität und der Funktion der HPA-Achse bei fünf- bis neunjährigen Jungen zu untersuchen und herauszufinden, ob sich ADHS-Jungen in dieser Hinsicht von gesunden unterscheiden.

Die Bindungsqualität des Kindes (GEV-B) sowie die Bindungsrepräsentation der Mutter (AAP) scheinen meinen Ergebnissen zufolge mit basalen Cortisolwerten des Kindes im Zusammenhang zu stehen. In der ADHS-Gruppe zeigten unsicher gebundene Jungen signifikant niedrigere basale Cortisolwerte als sicher gebundene, während sich bei den gesunden Kindern keine Unterschiede ergaben. Dieses Ergebnis widerlegt meine Hypothese, dass in beiden Gruppen sicher gebundene Kinder niedrigere Cortisolwerte haben dürften. In Anbetracht der tendenziell niedrigeren Cortisolwerte der ADHS-Jungen im Vergleich zu gesunden könnte diskutiert werden, ob eine sichere Bindung bei diesen Kindern eine ausgleichende Wirkung haben könnte. Dieses Ergebnis ist allerdings aufgrund der geringen Anzahl der ADHS-Jungen mit sicherer Bindungsrepräsentation mit Vorsicht zu interpretieren. Die Bindungsrepräsentation der Mutter hingegen scheint nur in der Kontrollgruppe von Bedeutung zu sein, denn nur gesunde Jungen deren Mütter eine autonome Bindungsrepräsentation zeigten hatten signifikant niedrigere basale Cortisolwerte, was meine Hypothese für die Kontrollgruppe bestätigt. In den o.g. Studien mit Waisenkindern werden hohe basale Cortisolwerte als ein Anpassungsprozess an dauerhaften Stress, Trauma oder Deprivation interpretiert, was auch eine mögliche Erklärung für die Ergebnisse in meiner Kontrollgruppe sein könnte. Aus einigen Studien (z.B. Radtke et al. 2011, Oberlander et al. 2008) wissen wir auch, dass diese Faktoren schon pränatal die Stressachse des Kindes prägen, eine Zeit, in der die Bindungsrepräsentation der Mutter für die fötale Entwicklung auch

von Bedeutung sein könnte. Die Frage, wann und wie genau der Zusammenhang zwischen der Bindungsrepräsentation der Mutter und der kindlichen Stressachse entsteht, kann hier nicht eindeutig beantwortet werden und müsste in weiteren Studien untersucht werden.

Kontrolliert für die Gruppenzugehörigkeit, behielten beide Bindungsvariablen ihre Signifikanz im linearen Regressionsmodell für basales Cortisol (abhängige Variable). Das ist meines Erachtens nach ein interessantes Ergebnis, insbesondere weil andere Variablen wie Gruppenzugehörigkeit (ADHS- vs. Kontrollgruppe), traumatische Erlebnisse und posttraumatische Symptomatik, keinen relevanten Zusammenhang zu basalen Cortisolwerten zeigten. Das könnte eine weitere Bestätigung für die bisherige Hypothese sein, dass die basale Funktion der HPA-Achse schon pränatal und in der frühen Kindheit durch Umwelt geprägt und verändert wird, weil Bindung zu den wichtigen Entwicklungsfaktoren in diesem frühen Alter zählt.

Die Bindungsrepräsentation des Kindes scheint bei ADHS-Kindern nicht nur für die basale Funktion sondern auch für die Reagibilität der Stressachse von Bedeutung zu sein. So zeigten sicher gebundene ADHS-Kinder keine Stressreaktion auf den emotional/bindungsspezifischen Stressor, während die vermeidend gebundene den höchsten Cortisolanstieg (bzw. niedrigsten Abfall) hatten. Das bestätigt insoweit meine Hypothese, dass sicher gebundene Kinder schwächere Stressreaktionen zeigen würden, aber nicht wie vermutet die desorganisierten, sondern die vermeidend gebundene die stärkste. Das überschneidet sich mit den Ergebnissen von Luijk et al. (2010), nach denen vermeidend gebundene Säuglinge auch die stärkste Stressreaktion nach einer Trennung von der Bezugsperson zeigten. Dieser signifikante Unterschied zwischen den einzelnen Bindungskategorien war aber, ähnlich wie bei basalem Cortisol, nur in der ADHS-Gruppe zu sehen. Unter den Kindern, die eine echte Stressreaktion zeigten („responders“) waren neun vermeidend gebunden und drei desorganisiert, aber keines sicher. ADHS-Jungen mit unsicherem Bindungsmuster könnten demzufolge eine besondere Gruppe darstellen, die für emotionale Stressoren sehr sensibel zu sein scheint. Auf einen vergleichbaren Stressor in der Studie von Smeekens et al. (2006) zeigten nur die Kindergartenkinder einen Cortisolanstieg, die unsicher gebunden waren und in der Woche davor konflikthafte Interaktionen mit ihren Eltern hatten. Es kann hier diskutiert werden, ob das unsichere Bindungsmuster des Kindes einen „Risikofaktor“ darstellt, der bei zusätzlichen Belastungen zur erhöhten Stressreaktionsbereitschaft führen könnte. Demzufolge könnten unsicher gebundene ADHS-Jungen besonders gefährdet sein, denn sowohl ihr Krankheitsbild als auch ihre unsichere Bindung sind zwei relativ konstante Faktoren. Diese besondere „Sensibilität“ für emotional stressvolle Situationen, die sich in meiner Stichprobe sogar auf der neuroendokrinen Ebene widerspiegelt, könnte dafür sprechen, dass auch in der Therapie ein besonderes Augenmerk auf die emotionale Entwicklung dieser Kinder gelegt werden sollte. Im Gegensatz dazu zeigten ADHS-Jungen in meiner Studie im Durchschnitt ähnlich hohe Stressreaktion auf den kognitiven Stressor wie die gesunden Jungen. Hier bestätigte sich auch meine Hypothese, dass Bindungsdesorganisation im Zusammenhang mit Aktivierung der Stressachse stehen würde. Dieses Ergebnis war aber nur in der ADHS-Gruppe signifikant - ADHS-Jungen mit

desorganisierter Bindung zeigten die höchste Stressreaktion auf den kognitiven Stressor, was wieder auf ihre besondere ‚Sensibilität‘ für stressvolle Situationen hinweisen dürfte. Schon in einigen Studien zeigten desorganisiert gebundene Kleinkinder die höchsten Cortisolwerte, sowohl vor als auch nach einem Stressor (Bernard et al. 2010, Spangler et al. 2001, 1998). Diese erhöhte Stressreaktionsbereitschaft scheint also auch im mittleren Kindesalter weiter zu bestehen und war hier unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit.

Die Bindungsrepräsentation der Mutter korrelierte in meiner Stichprobe nicht signifikant mit der Stressreaktion der Kinder auf das GEV-B. Das ist eher ein überraschendes Ergebnis, das meine Hypothesen widerlegt, denn gerade für den bindungsspezifischen Stressor dürfte diese Variable von Bedeutung sein. Für den kognitiven Stressor ergab sich in beiden Hauptgruppen auch nur die Tendenz, dass die Jungen, deren Mütter eine verstrickte Bindungsrepräsentation hatten, die niedrigste Stressreaktion auf den kognitiven Stressor zeigten. In einer der wenigen Studien im Erwachsenenalter (Kidd et al. 2011) zeigten Probanden mit verstricktem Bindungsmuster auch die niedrigste Stressreaktion auf einen standardisierten Stressor. Leider standen Daten zur Stressreaktionsbereitschaft der Mütter in dieser Studie nicht zur Verfügung, sodass man dieses Ergebnis nicht so einfach interpretieren kann. Insgesamt könnte anhand der fehlenden Zusammenhänge zwischen der Bindungsrepräsentation der Mutter und der Stressreaktionsbereitschaft ihrer Kinder diskutiert werden, ob in der mittleren Kindheit, im Gegensatz zum Säuglingsalter, die Bindungsqualität des Kindes selbst von größerer Bedeutung als die Bindungsrepräsentation der Mutter sein könnte. Die genauen Zusammenhänge müssten allerdings an größeren Stichproben untersucht werden.

7.5 Weitere psychosoziale, perinatale und frühe Entwicklungsfaktoren

In beiden Hauptgruppen wurden Daten zum sozioökonomischen Status der Eltern sowie zu den nach Empfinden der Mutter belastenden psychosozialen Ereignissen erhoben. Eltern der ADHS-Kinder hatten eine höhere Scheidungsquote sowie einen signifikant niedrigeren Schulabschluss (Mütter sowie Väter). In der Kontrollgruppe gab es signifikant mehr Mütter, die trotz hohem Schulabschluß Hausfrauen waren während in der ADHS-Gruppe signifikant mehr Mütter Angestellte/Beamten waren. Interessanterweise waren in der ADHS-Gruppe 84,2% der Mütter berufstätig, wovon 52,6% in Teilzeit und 31,6% Vollzeit arbeiteten. In der Kontrollgruppe waren dagegen nur 37,2% der Mütter halbtags berufstätig und 2,3% Vollzeit. Die Väter unterschieden sich bezüglich des Berufs nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Zum Familieneinkommen und Altersverteilung beider Elternteile ergaben sich keine Unterschiede.

Wie in einigen bisherigen Studien (Freitag et al. 2010, Langley et al. 2007, Counts et al., 2005; Modesto et al., 2008, Deault, 2010) weisen diese Daten auf einen niedrigeren sozioökonomischen Status der Eltern in der ADHS-Gruppe hin. Der starke Unterschied in der Berufstätigkeit der Mütter fällt besonders auf. Die mangelnde Präsenz wichtiger Bezugspersonen durch Voll- bzw. Teilzeitbeschäftigung könnte

als ein weiterer belastender Faktor insbesondere für die emotionale Entwicklung der Jungen mit ADHS fungieren.

Von den belastenden psychosozialen Faktoren zeigten die Todesfälle nahestehender Personen der Mutter einen Zusammenhang mit der basalen Aktivität der Stressachse des Kindes. Obwohl die Todesfälle der Mütter in beiden Hauptgruppen gleichmäßig verteilt waren, hatten nur gesunde Jungen dieser Mütter erhöhte basale Cortisolspiegel. Der morgendliche Cortisolabfall war bei diesen aber auch besonders steil, sodass die Cortisolwerte um 9 Uhr keinen wesentlichen Unterschied mehr zeigten. Der Zusammenhang dieser traumatischen Erlebnisse der Mutter mit der basalen Funktion der HPA-Achse des Kindes war trotz der kleinen Stichprobengröße so stark, dass es im am besten angepassten Regressionsmodell für basales Cortisol signifikant blieb. Damit bestätigt sich meine Hypothese, dass belastende Lebensereignisse der Mütter mit erhöhten basalen Cortisolwerten der Kinder zusammenhängen, allerdings nur für gesunde Kinder und nur für dieses eine Ereignis. Wie und zu welchem Zeitpunkt die traumatischen Erlebnisse der Mutter die Entwicklung der kindlichen Stressachse beeinflussen muss noch erforscht werden. Vor Kurzem machte die deutsche Forschungsgruppe um Elbert (Radtke et al., 2011) den ersten Schritt, indem sie die fetale Programmierung (höher methylierte Promotorregionen des GR-Gens) durch Gewalterfahrungen der Mutter in der Schwangerschaft beweisen konnten (siehe auch McGowan et al. 2009).

Für die morgendlichen Cortisolwerte um 9 Uhr ergab sich ein Zusammenhang zum niedrigen Schulabschluss des Vaters sowie zur Scheidung der Eltern. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit, hatten diese Jungen höhere Cortisolwerte. Ähnliche Ergebnisse zu aktuellen familiären Konflikten lieferte die Arbeitsgruppe um Freitag (2009), sodass hier diskutiert werden könnte, ob sich diese emotional sehr belastende Situationen auf der neuroendokrinen Ebene auch bei Kindern widerspiegeln.

Von den soziodemographischen Variablen hing in meiner Stichprobe nur der Berufsstatus der Mutter mit der Reagibilität der HPA-Achse zusammen. Jungen, deren Mütter Angestellte/Beamten im Gegensatz zu Hausfrauen waren, zeigten eine höhere Stressreaktion auf den kognitiven Stressor. Ob diese Kinder vielleicht aufgrund der höheren Erwartungshaltung ihrer Mütter im Bezug auf schulische/kognitive Leistungen stärkere Stressreaktion zeigen, kann nur spekuliert werden. Dieses Ergebnis müsste natürlich zunächst an einer größeren Stichprobe repliziert werden.

In meiner Studie wurden bei allen Kindern die perinatalen und frühen Entwicklungsfaktoren retrospektiv anamnestisch erfasst. Die Fragestellung, wie diese Risikofaktoren in den beiden Hauptgruppen verteilt sind, war nicht der Gegenstand dieser Arbeit, aber ihr Zusammenhang zur Aktivität der Stressachse der Kinder wurde hier analysiert. Mütter mit ausgeprägten medizinischen Beschwerden in der Schwangerschaft, wie vorzeitige Wehen oder Hyperemesis, hatten Kinder mit niedrigeren basalen Cortisolwerten, also gegenteilig wie in den Hypothesen vermutet. Es ist davon auszugehen, dass die Funktion der HPA-Achse dieser Kinder schon pränatal durch diese körperlichen Belastungen der Mutter geprägt worden ist. Es war zudem festzustellen, dass der Trend in beiden Hauptgruppen sichtbar war,

aber unter gesunden Jungen etwas stärker ausgeprägt war. Die psychisch belastenden Faktoren, wie hohe Ängstlichkeit oder depressive Verstimmung der Mutter in der Schwangerschaft hingen in einigen Studien zu etwas höheren Cortisolwerten bei den Müttern zusammen, insbesondere vor der 17 SSW. Die direkte Korrelation zu fötalen Cortisolwerten wurde allerdings noch in keiner Studie belegt, da hier viele komplexe Mechanismen der fötalen Programmierung stattfinden (Sarkar et al., 2008). Wenn mütterliche Cortisolwerte in der Schwangerschaft dauerhaft erhöht sind, könnten die niedrigen basalen Cortisolwerte der Kinder schon pränatal einen Anpassungsmechanismus ihrer Stressachse darstellen. Hier besteht allerdings noch ein hoher Forschungsbedarf, um diese komplexen Zusammenhänge besser verstehen zu können.

Entgegen meiner Erwartung zeigten psychische Belastungen der Mutter in der Schwangerschaft keinen relevanten Zusammenhang mit kindlichen Cortisolwerten in dieser Stichprobe. DeBrujin et al. (2009) konnten z.B. nur bei Mädchen erhöhte Cortisolwerte und erhöhte Stressreaktion zeigen, wenn ihre Mütter in der Schwangerschaft unter hoher Ängstlichkeit und emotionalen Belastungen litten. Bei den Jungen ergab sich kein Unterschied, was meine Ergebnisse zu psychischen Belastungen vielleicht auch bestätigen. Bei der Betrachtung meiner Ergebnisse muss man natürlich die relativ kleine Stichprobe berücksichtigen sowie die Tatsache, dass keine differenzierte Datenerhebung zu einzelnen verschiedenen Beschwerden erhoben wurden.

Von den frühen Entwicklungsfaktoren zeigte nur die Intensität der Trotzanfälle im Kleinkindesalter, wie von der Mutter beurteilt, einen Zusammenhang zu basalen Cortisolwerten, allerdings nur in der Kontrollgruppe. Gesunde Kinder, die stärkere Trotzanfälle zeigten, hatten im Schulalter niedrigere Cortisolwerte. Es könnte hier diskutiert werden, ob die frühe Affektregulation, besonders von negativen Emotionen, ein Schutzfaktor gegen die hohen basalen Cortisolwerte sein könnte. Vergleichbar hatten vermeidend gebundene, aber auch schüchterne, introvertierte Kinder, die ihre Emotionen nach außen wenig zeigen, in einigen Studien (Luijk et al. 2010, Schieche&Spangler 2005)) die höchsten Cortisolspiegel. Jungen mit ADHS scheinen unabhängig davon etwas niedrigere Cortisolwerte zu zeigen, wobei der mangelnde Zusammenhang bei ADHS-Jungen auch an der geringen Probandenzahl liegen könnte.

Interessant ist die Tatsache, dass diese frühen Faktoren nur einen Zusammenhang zu basalen Cortisolwerten aber keinen zu morgendlichen oder zu Stressreaktionsparameter der Jungen zeigten. Das scheint die Hypothese zu bestätigen, dass vor allem basale Cortisolwerte durch frühe Umweltfaktoren geprägt werden.

7.6 Einschränkungen der Studie

Die Untersuchungen von insgesamt 117 Kindern und ihren Eltern in dieser Studie wurden über fünf Jahre hinweg durchgeführt. Trotz des hohen zeitlichen Aufwands der Untersuchung stellt das (n=117) eine relativ kleine Stichprobe dar, besonders in Anbetracht der Tatsache, dass der Cortisolspiegel ein hoch sensibler physiologischer Parameter ist. Einerseits zeigt Cortisol bei jedem Individuum eine

gewisse Variabilität an verschiedenen Tagen, auch wenn zur gleichen Uhrzeit und in Ruhe gemessen wurde. Andererseits ist er dem Einfluss verschiedener physiologischer Faktoren ausgesetzt (körperliche Aktivität, Essen, Rauchen etc.), den man nicht ganz ausschließen kann. Durch die gleiche Untersuchungszeit und den gleichen festen Ablauf wurden diese Faktoren auf ein Minimum reduziert. Die morgendliche Speichelabnahme erfolgte zusätzlich nach einer 20-minütigen Ruhezeit und nach der Brotzeit zwischen den Stressoren wurde eine 30 Minuten lange Pause eingehalten. Die basalen Cortisolwerte wurden zwar an zwei Tagen gemessen aber die Speichelentnahme von den Eltern durchgeführt, sodass man trotz ausführlicher Anweisung der Eltern und Durchführungsbeschreibung die Genauigkeit der Abnahme nicht überprüfen kann. Für die morgendlichen Cortisolwerte um 9 Uhr sowie die um 12:30 hätte man durch mehrfache Speichelabnahme an verschiedenen Tagen verlässlichere Daten gewinnen können. In dieser Studie musste darauf verzichtet werden, insbesondere weil die meisten Kinder vormittags in der Schule waren und nur am Untersuchungstag die Proben abgeben konnten. Auf die Medikamenteneinnahme (besonders cortisolhaltige Präparate) wurde sowohl bei Kindern als auch bei Eltern geachtet.

Den Zusammenhang verschiedener Faktoren mit der Aktivität der HPA-Achse in beiden Gruppen zusammen betrachtet muss man mit Vorsicht interpretieren. Einige statistisch signifikante Effekte könnten auch durch das Zusammenfügen zwei abgrenzbarer, unterschiedlicher Gruppen zustande kommen (hier gesunde und ADHS-Jungen), in welchen Fall es sich um eine so genannte Scheinkorrelation handeln könnte. Aus diesem Grund wurde jeder Zusammenhang auch getrennt für die zwei Hauptgruppen überprüft. Dadurch reduzierte sich aber die Stichprobengröße auf die Hälfte, was dazu führte, dass in einigen Fällen die Ergebnisse in den Hauptgruppen dann doch keine Signifikanz erreichten.

Viele der potenziellen Einflussfaktoren für die Funktionalität der HPA-Achse dürften in wechselseitiger Abhängigkeit stehen, z.B. hängen traumatische Erlebnisse mit hoher Wahrscheinlichkeit auch mit externalisierendem Verhalten zusammen, so dass mit den vorliegenden (relativ) wenigen Daten und dem deshalb eingeschränkten Auswertungsinstrumentarium die Effekte oft nicht klar einer einzigen Variable zugeordnet werden können. Durch die Bonferroni-Korrektur bei der multiplen Testung wurde der Versuch unternommen, dieser Problematik entgegenzuwirken. Die univariaten Analysen sollen deswegen nicht abschließend sondern eher als deskriptiv/explorativ betrachtet werden. Die Interpretation der Ergebnisse soll letztlich eher aufgrund der multiplen linearen Regressionsmodelle erfolgen.

Einige Daten, insbesondere die perinatalen und die frühkindlichen Entwicklungsfaktoren, wurden retrospektiv und rein anamnestisch erhoben, sodass sie subjektiv bzw. nicht ganz zuverlässig sein könnten.

Eine weitere klare Begrenzung dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, dass in den Untersuchungen nur die Mütter mit einbezogen wurden. Vor allem für die Analyse der Bindungsdaten wären weitere wichtige Bezugspersonen, wie zum Beispiel Väter, sicherlich auch relevant. Um die Untersuchung nicht noch

aufwändiger zu gestalten, nahmen nur die primären Bezugspersonen an der Untersuchung teil, die bei 89 von 92 Kindern Mütter waren. Aus diesem Grund wurden für die statistischen Analysen in dieser Dissertation nur die Daten von diesen Familien verwendet. Ein Großteil der Fragebögen wurde auch nur von den Müttern ausgefüllt, was sicherlich eine etwas einseitige Schilderung der Symptomatik darstellt

Die Auswahl der Kinder für die beiden Untersuchungsgruppen war von großer Bedeutung. Die Kinder der Kontrollgruppe wurden nicht per Zufall in die Studie aufgenommen, sondern nur die, deren Eltern sich angemeldet hatten. Wie sich bei einigen gesunden Kindern nach der Untersuchung herausstellte, war die Motivation für die Teilnahme an der Studie häufig die elterliche Sorge wegen verschiedenster Defizite, Schwierigkeiten oder sogar Auffälligkeiten der Kinder, die aber nicht so beeinträchtigend waren, dass man eine kinderpsychiatrische Diagnose hätte stellen können. Da jedem Elternteil ein Beratungsgespräch angeboten wurde, stellten sich auch einige Eltern für die Untersuchung zur Verfügung, weil sie selbst Unterstützung in verschiedenen Bereichen brauchten. Vorherige kinderpsychiatrische Diagnosen bei Jungen sowie akute psychiatrische Erkrankungen oder Therapien der Eltern waren Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe. Trotzdem waren die beschriebenen Grenzfälle unvermeidbar, was sich in der Bindungsrepräsentation der Mütter und ihren traumatischen Erlebnissen (in dieser Arbeit nicht geschildert) widerspiegelt.

Für die ADHS-Gruppe muss man auch die Tatsache berücksichtigen, dass es sich bei allen Jungen um ambulante Fälle handelte. Dadurch wurden in der Studie keine Jungen untersucht, die so schwerwiegende Symptomatik zeigten, dass sie stationäre Behandlung gebraucht hätten. Für die meisten Jungen wurde die ADHS-Diagnose erst im Rahmen der Studie gestellt. Es ist aus diesen Gründen davon auszugehen, dass vorwiegend Jungen mit leichter bis mittelschwerer Symptomatik in die Studie mit eingeschlossen wurden.

Die Diagnosestellung vor der Einschulung bzw. vor dem sechsten Lebensjahr ist nach ICD-10 Kriterien auch kritisch zu sehen. Deswegen müsste man streng genommen bei allen jüngeren Kindern von einer ADHS-Symptomatik sprechen. Da in der Studie die Diagnose aber auch nach den DSM-IV Kriterien überprüft wurde und in der Praxis auch im europäischen Großraum die ADHS-Diagnose schon ab dem vierten Lebensjahr gestellt wird, wurden einige Jungen auch unter sechs Jahren der ADHS-Gruppe zugewiesen. Das frühe Alter der Kinder wurde mit Absicht gewählt, um die ADHS-Symptomatik im Anfangsstadium zu erfassen, bevor es zum Auftreten anderer Folgestörungen kommt. Dadurch würden sich die Ergebnisse dieser Studie für die Entwicklung neuer, individuell angepasster präventivmedizinischer und früher therapeutischer Programme eignen.

8 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel dieser Arbeit war es, die Aktivität der HPA-Achse bei Jungen mit Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung mit gesunden zu vergleichen und ihre funktionelle Besonderheiten als mögliches neuroendokrines Bindeglied zwischen frühen Entwicklungsfaktoren und klinischer

Störung zu untersuchen. Dazu wurde eine vergleichende Querschnittsuntersuchung durchgeführt, in der Jungen im Alter zwischen fünf und neun Jahren mit der gesicherten ADHS-Diagnose und ihrer Mütter untersucht und die Ergebnisse mit einer nicht-klinischen Kontrollgruppe verglichen wurden.

Die bisher vermutete Hyporeagibilität sowie eine reduzierte basale Funktion der HPA-Achse bei ADHS-Kindern konnte durch meine Ergebnisse zum Großteil widerlegt werden. Die basalen Cortisolwerte der ADHS-Jungen unterschieden sich nicht signifikant von den gesunden. Den stärksten Zusammenhang zu den basalen Cortisolwerten zeigten die Qualität der Mutter-Kind Bindung, die Bindungsrepräsentation der Mutter sowie bei gesunden Kindern die von der Mutter erlebten Todesfälle nahestehender Personen. Diese frühe Entwicklungsfaktoren scheinen für die Aktivität der Stressachse der Kinder von Bedeutung zu sein und müssten in zukünftigen Studien intensiver erforscht werden. Umso wichtiger erscheint es mir, diesen ‚Umweltfaktoren‘ in der Diagnostik und Entwicklung präventivtherapeutischer Ansätze mehr Aufmerksamkeit zu schenken.

Es ist bemerkenswert, dass auch in meiner Studie Jungen mit ADHS tatsächlich niedrigere morgendliche Cortisolwerte hatten, wobei dieser Unterschied nicht nur im Zusammenhang mit ihrer Störung steht, sondern auch mit den signifikant niedrigeren Cortisolwerten ihrer Mütter. Zusammen mit einigen psychosozialen Faktoren und traumatischen Erlebnissen der Kinder scheint der mütterliche Einfluss, sei es genetisch, pränatal oder im Beziehungskontext, auf die Aktivität der HPA-Achse bei ADHS-Jungen relevant zu sein.

Eine neue und sehr interessante Erkenntnis dieser Studie ist, dass Jungen mit ADHS keine Hyporeagibilität der Stressachse zeigen, sondern auf kognitive Stressoren vergleichbar zu gesunden Jungen reagieren und eine eher stärkere Stressreaktion auf emotionale bzw. bindungsspezifische Stressoren haben. Hier scheinen ADHS-Jungen mit zusätzlichen Belastungsfaktoren, wie unsichere bzw. desorganisierte Bindungsqualität sowie andere soziale Verhaltensauffälligkeiten besonders gefährdet zu sein. Wenn wir diesen Kindern optimale Entwicklungschancen anbieten möchten, wäre meines Erachtens psychotherapeutische Unterstützung hier sehr empfehlenswert.

Die niedrigeren morgendlichen Cortisolwerte sowie eine gewisse Dysfunktion der HPA-Achse scheint nicht unbedingt mit dem ADHS selbst zusammenzuhängen, sondern viel mehr mit aggressivem Verhalten und posttraumatischer Symptomatik, sogar bei gesunden Kindern. Das untermauert eher die bisherige Vermutung, dass vor allem Jungen mit ODD diese Dysfunktion der Stressachse haben dürften. Interessant ist andererseits, dass Jungen mit ADHS und stark prosozialem Verhalten nicht so niedrige Cortisolwerte und keine hohe Stressreaktion auf emotionale Reize zeigen. Demzufolge verdient das soziale Verhalten bei ADHS-Jungen, sowohl im positiven als auch im negativen Sinne, ein hohes diagnostisches und vielleicht auch prognostisches Stellenwert.

Jungen mit ADHS hatten schon im frühen Alter häufiger traumatische Erlebnisse, besonders im Beziehungskontext mit Bezugspersonen. Sie zeigten ausgeprägtere posttraumatische Symptome, die sogar mit den hier untersuchten Stressreaktionsparametern zusammenhingen. Diese Faktoren zeigten sowohl bei gesunden als auch bei ADHS-Jungen einen starken Zusammenhang mit der Ausprägung

der ADHS-Symptome, sodass diskutiert werden kann, ob diese Erkenntnis die Entstehung der ADHS-Störung aus einem anderen Blickwinkel heraus beleuchtet..

Die Ergebnisse dieser Arbeit verstärken insgesamt die Überlegungen zu dem oben beschriebenen multifaktoriellen ätiopathogenetischen Model von der ADHS, in dem bei bestimmten genetischen Prädispositionen, belastende Umweltfaktoren, insbesondere im Beziehungskontext, zur Entwicklung von ADHS einen wesentlichen Beitrag leisten. Die HPA-Achse, deren gewisse Dysfunktion schon pränatal und in der frühen Kindheit zu entstehen scheint, könnte in diesem Modell viel mehr ein Verbindungsglied zwischen Umwelt, Genetik und klinischer Störung darstellen, nämlich als dass es ein rigides System darstellt, das zum ADHS-Störungsbild gehört.

Um die optimale medizinische Versorgung der ADHS-Kinder und ihrer Familien zu gewährleisten, müsste zukünftig in der Diagnostik mehr Wert auf die emotionale Entwicklung sowie die Stressregulation dieser Kinder gelegt werden. Genauso wichtig wäre in meinen Augen die Entwicklung individueller präventiver Ansätze sowie stärkere Integration früher psychotherapeutischer Unterstützung in das Behandlungskonzept dieser Patienten.

9 Literaturverzeichnis

- Ainsworth, M. D. S., Blehar, M., Waters, E., & Wall, S. (1978). *Patterns of Attachment: A Psychological Study of the Strange Situation*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum.
- Albert J, López-Martín S, Fernández-Jaén A, Carretié L. (2008) Emotional alterations in attention deficit hyperactivity disorder: existing data and open questions. *Rev Neurol.*, 1-15;47(1):39-45
- Alexander N, Kuepper Y, Schmitz A, Osinsky R, Kozyra E, Hennig J. (2009) Gene-environment interactions predict cortisol responses after acute stress: implications for the etiology of depression. *Psychoneuroendocrinology*. Oct;34(9):1294-303
- Altink ME, Slaats-Willemse DI, Rommelse NN, Buschgens CJ, Fliers EA, Arias-Vásquez A, Xu X, Franke B, Sergeant JA, Faraone SV, Buitelaar JK. (2009) Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry.*, Mar 14., Epub ahead of print.
- Amor L.B., Grizenko N., Schwartz G., Lageix P., Baron C., Ter-Stepanian M., Zappitelli M., Mbekou V., Joober R. (2005) Perinatal complications in children with attention deficit hyperactivity disorder and their unaffected siblings. *Rev Psychiatr Neurosci.*;30(2)
- Arai, JA, Shaomin, L, Hartley, DM, Feig, LA. (2009) Transgenerational Rescue of a genetic defect in Long-Term Potentiation and Memory Formation by Juvenile Enrichment. *The Journal of Neuroscience*, 29(5): 1496-1502.
- Armbruster D, Mueller A, Moser DA, Lesch KP, Brocke B, Kirschbaum C. (2009) Interaction effect of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphism on the cortisol stress response. *Behav Neurosci.* Dec;123(6):1288-95.
- Auerbach JG, Atzaba-Poria N, Berger A, Landau R, Arbelle S, Raz Y, Ebstein R. (2010) Dopamine risk and paternal ADHD symptomatology associated with ADHD symptoms in four and a half-year-old boys. *Psychiatr Genet.* Aug;20(4):160-5.
- Banaschewski T., Becker K., Scherag S., Franke B., Coghill D. (2010). Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 19:237–257
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. (2007) Research Review: genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. *J Child Psychol Psychiatry.*, 48(12):1160-73.
- Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH (2004) No association of the dopamine D4 receptor (DRD4) and -521 C/T promoter polymorphisms with infant attachment disorganization. *Attach Hum Dev.*, 6(3):211-8; discussion 219-22.
- Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH (2007) Research Review: genetic vulnerability or differential susceptibility in child development: the case of attachment. *J Child Psychol Psychiatry.*, 48(12):1160-73.
- Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Pijlman FT, Mesman J, Juffer F. (2008a) Experimental evidence for differential susceptibility: dopamine D4 receptor polymorphism (DRD4 VNTR) moderates intervention effects on toddlers' externalizing behavior in a randomized controlled trial. *Dev Psychol.*, 44(1):293-300.
- Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Mesman J, Alink LR, Juffer F. (2008b) Effects of an attachment-based intervention on daily cortisol moderated by dopamine receptor D4: a randomized control trial on 1- to 3-year-olds screened for externalizing behavior. *Dev Psychopathol.*, 20(3):805-20
- Barkley, R. A. (1998). *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. A Handbook for Diagnosis and Treatment* (2 ed.). New York, London: Guilford Press.
- Barkley RA. (1997) Attention-deficit/hyperactivity disorder, self-regulation, and time: toward a more comprehensive theory. *J Dev Behav Pediatr.*, 18(4):271-9
- Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, Laucht M. (2007) Dopaminergic polymorphisms and regulatory problems in infancy. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.*, 35(2):145-51.
- Benikos N, Johnstone SJ. (2009) Arousal-state modulation in children with AD/HD. *Clin Neurophysiol.* 120(1):30-40.
- Bernard K, Dozier M. (2010) Examining infants' cortisol responses to laboratory tasks among children varying in attachment disorganization: stress reactivity or return to baseline? *Dev Psychol.* Nov;46(6):1771-8.
- Bernier A, Meins E. (2008) A threshold approach to understanding the origins of attachment disorganization. *Dev Psychol.*;44(4):969-82
- Biederman, J., Milberger, S., Faraone, S. V., Kiely, K., Guite, J., Mick, E., Ablon, S., Warburton, R., & Reed, E. (1995). Family-environment risk factors in attention-deficit hyperactivity disorder. A test of Rutter's indicators of adversity. *Archives of General Psychiatry*, 52(6), 464.
- Biederman J, Faraone SV. (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet*, 366: 27-248
- Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW, Secnik K, Greenberg PE, Leong SA, Swensen AR. (2005) Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. *Curr Med Res Opin.* 21(2):195-206
- Blair, C., Peters, R., Granger, D., (2004). Physiological and neuropsychological correlates of approach/withdrawal tendencies in pre-school: further examination of the behavioral inhibition system/ behavioral activation system scales for young children. *Dev. Psychobiol.* 45, 113–124.
- Blomqvist, M., K. Holmberg, et al. (2007). Salivary cortisol levels and dental anxiety in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Eur J Oral Sci* 115(1): 1-6.
- Brand SR, Engel SM, Canfield RL, Yehuda R (2006) The effect of maternal PTSD following in utero trauma exposure on behavior and temperament in the 9-month-old infant. *Ann N Y Acad Sci*, Jul;1071:454-8
- Briere JN, Elliott DM (1994) Immediate and long-term impacts of child sexual abuse. *Future Child* 4:54–69
- Brisch, K. H. (2003). Bindungsstörungen und Trauma. Grundlagen für eine gesunde Bindungsentwicklung. In K. H. Brisch & T. Hellbrügge (Eds.), *Bindung und Trauma* (pp. 105-135). Stuttgart: Klett-Cotta.
- Brisch, K. H., Munz, D., Bemmerer-Mayer, K., Terinde, R., Kreienberg, R., & Kächele, H. (2002). Ultrasound scanning for diagnosis of fetal abnormality and maternal anxieties in a longitudinal perspective. *Journal of Reproductive and Infant Psychology*, 20(4), 223-235.

- Brisch, K.H. (2005) The importance of early traumatic experiences for the development of the infant's brain. *MMW Fortschr Med*, 24;147(12):39-42.
- Briscoe-Smith AM, Hinshaw SP. (2006) Linkages between child abuse and attention-deficit/hyperactivity disorder in girls: behavioral and social correlates. *Child Abuse Negl.*, 30(11):1239-55.
- Brookes KJ, Mill J, Guindalini C, Curran S, Xu X, Knight J, et al. (2006b) A common haplotype of the dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy. *Archives of General Psychiatry*, 63:74–81.
- Bugental, D. B., Martorell, G. A., & Barraza, V. (2003). The hormonal costs of subtle forms of infant maltreatment. *Hormones and Behavior*, 43, 237-244
- Carlson, M., F. Earls (1997). Psychological and neuroendocrinological sequelae of early social deprivation in institutionalized children in Romania. *Ann N Y Acad Sci* 807: 419-428.
- Carlson, E., Jacobvitz, D., & Sroufe, A. L. (1995). A developmental investigation of inattentiveness and hyperactivity. *Child Development*, 66, 37-54.
- Carrion, V. G., Weems, C. F., Ray, R., & Reiss, A. (2002). Toward an empirical definition of pediatric PTSD: The phenomenology of PTSD symptoms in youth. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41(No. 2), 166 - 173.
- Champagne, FA, Francis, DD, Mar A, and Meaney, MJ. (2003) Variations in maternal care in the rat as a mediating influence for the effects of environment on development, *Physiol. Behav.* 79, pp. 359–371.
- Champagne, F, Diorio, J, Sharma, S, and Meaney, MJ. (2001) Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, pp. 12736–12741.
- Champagne, FA, Chretien, P, Stevenson, CW, Zhang, TY, Gratton, A, and Meaney, MJ.(2004) Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat, *J. Neurosci.* 24 , pp. 4113–4123.
- Champagne, FA, Weaver, IC, Diorio, J, Dymov, S, Szyf, M. and Meaney, MJ. (2006) Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor-alpha1b promoter and estrogen receptor-alpha expression in the medial preoptic area of female offspring, *Endocrinology* 147 , pp. 2909–2915.
- Champagne, FA. (2008) Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Front Neuroendocrinol.* 29(3):386-97.
- Christiansen H, Oades RD, Psychogiou L, HauffaBP, Sonuga-Barke EJ. (2010) Does the cortisol response to stress mediate the link between expressed emotion and oppositional behavior in Attention-Deficit/ Hyperactivity-Disorder (ADHD)? *Behavioral and Brain Functions* , 6:45
- Cicchetti, D., & Rogosch, F. A. (2001). Diverse patterns of neuroendocrine activity in maltreated children. *Development and Psychopathology*, 13, 677-693.
- Clarke, L., Ungerer, J., Chahoud, K., Johnson, S., & Stiefel, I. (2002). Attention deficit hyperactivity disorder is associated with attachment insecurity. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 7(2).
- Coe, C.L., Kramer, M., Czeh, B., Gould, E., Reeves, A.J., Kirschbaum, C., & Fuchs, E. (2003). Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile rhesus monkeys. *Biological Psychiatry*, 54, 1025–1034.
- Cohen, J. (1988) Statistical power Analysis for the Behavioural Sciences (2.Auflage), Hillsdale u.a: Lawrence Erlbaum Associates
- Congdon E, Lesch KP, Canli T (2008). Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147: 27–32
- Conners, C. K., Erhardt, D., & Sparrow, E. (1999a). *Conners' adult ADHD rating scales (CAARS)*. North Tonawanda: Multi-Health Systems.
- Counts CA, Nigg JT, Stawicki JA, Rappley MD, von Eye A. (2005) Family adversity in DSM-IV ADHD combined and inattentive subtypes and associated disruptive behavior problems. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.*, 44(7):690-8
- De Bellis, M. D., A.S., B., Birmaher, B., Keshavan, M. S., Eccard, C. H., Boring, A. M., Jenkins, F. J., & Ryan, N. D. (1999). Developmental traumatology part I: Biological stress systems. *Biological Psychiatry*, 45, 1259-1270.
- De Bruijn AT, van Bakel HJ, Wijnen H, Pop VJ, van Baar AL (2009). Prenatal maternal emotional complaints are associated with cortisol responses in toddler and preschool aged girls. *Dev Psychobiol.* Nov;51(7):553-63
- De Zwaan M, Gruß B, Müller A, Graap H, Martin A, Glaesmer H, Hilbert A, Philipsen A. (2011). The estimated prevalence and correlates of adult ADHD in a German community sample. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* Apr 17. [Epub ahead of print]
- Deault LC. (2010) A systematic review of parenting in relation to the development of comorbidities and functional impairments in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Psychiatry Hum Dev.* Apr;41(2):168-92
- Decaro, J.A., Worthman, C.M., (2008). Return to school accompanied by changing associations between family ecology and cortisol. *Dev. Psychobiol.* 50, 183—195.
- Dickerson, S. S. and M. E. Kemeny (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research *Psychol Bull* 130(3): 355-391.
- Dorn, L.D., Campo, J.C., Thato, S., Dahl, R.E., Lewin, D., Chandra, R., Di Lorenzo, C., (2003). Psychological comorbidity and stress reactivity in children and adolescents with recurrent abdominal pain and anxiety disorders. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 42, 66—75.
- Dowling, A. L. S., Martz, G. U., Leonard, J. L., & Zoeller, R. T. (2000). Acute changes in maternal thyroid hormone induce rapid and transient changes in gene expression in fetal rat brain. *Journal of Neuroscience*, 20, 2255-2265.
- Döpfner M, Plück J, Bölte S, Lenz K, Melchers P, Heim K. (1998) Deutsche Bearbeitung der Child Behavior Checklist (CBCL/4-18) Einführung und Anleitung zur Handauswertung mit deutschen Normen. (2.Aufl.) Köln.
- Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2002). ADHS von der Kindheit bis zum Erwachsenenalter - Einführung in den Themenschwerpunkt. *Kindheit und Entwicklung*, 11(2), 67-72.

- Eckstein T, Kappler G. (2011) Frühkindliche Beziehungen zu Kindergartenpädagoginnen und ihre Auswirkung auf die Stressregulation. 16. *GAIMH-Jahrestagung*, Wien/Österreich
- Eggert, D. (1972). Zur Diagnose der Minderbegabung. Weinheim, Beltz.
- Elia J, Devoto M. (2007) ADHD genetics: 2007 update., *Curr Psychiatry Rep.*, 9(5):434-9
- Elzinga BM, Roelofs K, Tollenaar MS, Bakvis P, van Pelt J, Spinhoven P. (2008) Diminished cortisol responses to psychosocial stress associated with lifetime adverse events a study among healthy young subjects. *Psychoneuroendocrinology*. Feb;33(2):227-37
- Esser G, Fischer S, Wyschkon A, Laucht M, Schmidt MH (2007) Precursors of hyperactive disorders: potential early diagnosis in infants? *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.*, 35(3):179-88
- Fairchild, G., Van Goozen, S.H., Stollery, S.J., Brown, J., Gardiner, J., Herbert, J., Goodyer, I.M., 2008. Cortisol diurnal rhythm and stress reactivity in male adolescents with early-onset or adolescence-onset conduct disorder. *Biol. Psychiatry* 64, 599–606.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E. (2006) The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36(2):159-65
- Faraone SV, Khan SA. (2006) Candidate gene studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry*.;67 Suppl 8:13-20
- Fearon RP, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Lapsley AM, Roisman GI. (2010) The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev*. Mar-Apr;81(2):435-56.
- Fernald, L.C.H., Burke, H.M., Gunnar, M.R., (2008). Salivary cortisol levels in children of low-income women with high depressive symptomatology. *Dev. Psychopathol.* 20, 423–436.
- Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA (2007) Poly-victimization: a neglected component in child victimization. *Child Abuse Negl* 31:7–26
- Finzi-Dottan R, Manor I, Tyano S. (2006) ADHD, temperament, and parental style as predictors of the child's attachment patterns. *Child Psychiatry Hum Dev.*37(2):103-14
- Fleming, AS, Kraemer, GW, Gonzalez, A, Lovic, V, Rees, S, and Melo, A. (2007) Mothering begets mothering: the transmission of behavior and its neurobiology across generations, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 73 (2002), pp. 61–75.
- Foley, P, C. Kirschbaum (2010). Human hypothalamus-pituitary-adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neurosci Biobehav Rev* 35(1): 91-96.
- Ford, T., Goodman, R., Meltzer, H. (2003). The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 42(10):1203-11.
- Francis, D., Diorio, J., Liu, D., & Meaney, M. J. (1999). Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science*(286), 1155-1158.
- Franke, B., B. M. Neale, et al. (2009). Genome-wide association studies in ADHD. *Hum Genet* 126(1): 13-50.
- Franklin T.B., Russig H., Weiss I.C., Gräff J., Linder N., Michalon A., Vizi S., Mansuy I.M. (2010). Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. *Biol Psychiatry*, 68:408–415
- Freitag CM, Hänig S, Palmason H, Meyer J, Wüst S, Seitz C. (2009) Cortisol awakening response in healthy children and children with ADHD: Impact of comorbid disorders and psychosocial risk factors. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Mar 9. [Epub ahead of print]
- Freitag CM, Rohde LA, Lempp T, Romanos M. (2010) Phenotypic and measurement influences on heritability estimates in childhood ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010 Mar;19(3):311-23
- Fries AB, Shirtcliff EA, Pollak SD. (2008) Neuroendocrine dysregulation following early social deprivation in children. *Dev Psychobiol*.50(6):588-99.
- George, C., & Solomon, S. (1994). *Six-year-old attachment doll play procedures and classification system* (Unveröffentlichtes Manuskript). Mills College, Oakland, CA.
- George, C., & West, M. (2001). The development and preliminary validation of a new measure of adult attachment: the Adult Attachment Projective. *Attachment & Human Development*, 3(No. 1), 30 - 61.
- George, C., West, M., & Pettem, O. (1997). *Adult attachment projective: Protocol and classification scoring system*. Oakland CA: Mills College.
- Gervai J, Nemoda Z, Lakatos K, Ronai Z, Toth I, Ney K, Sasvari-Szekely M.(2005) Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, 5;132B(1):126-30
- Gloger-Tippelt & König L. (2007) Bindung in der mittleren Kindheit: Das Geschichtenergänzungsverfahren zur Bindung 5-8 jähriger Kinder (GEV-B). Klett-Kotta.
- Glover, V., & O'Conner, T. G. (2002). Effect of antenatal stress and anxiety (Implications for development and psychiatry). *The British Journal of Psychiatry*, 180(5), 389.
- Gervai J, Novak A, Lakatos K, Toth I, Danis I, Ronai Z, Nemoda Z, Sasvari-Szekely M, Bureau JF, Bronfman E, Lyons-Ruth K.(2007) Infant genotype may moderate sensitivity to maternal affective communications: attachment disorganization, quality of care, and the DRD4 polymorphism. *Soc Neurosci.*, 2(3-4):307-19.
- Goodman, R. (2001). Psychometric properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(11), 1337 - 1345.
- Goos LM, Ezzatian P, Schachar R. (2007) Parent-of-origin effects in attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res*,149(1-3):1-9.
- Görtz-Dorten A, Döpfner M. (2009) Attention deficit/hyperactive disorders in children and adolescents as assessed by parents. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother.* 37(3):183-94.
- Görtz, A., Döpfner, M., & Lehmkuhl, G. (2002). *Empirische Überprüfung des Diagnostik-Systems für psychische Störungen im Kindes- und Jugendalter nach ICD-10 und DSM-IV (DISYPS-KJ)*. Paper presented at the 27. Kongress der

- Graham-Bermann SA, Seng J. (2005) Violence exposure and traumatic stress symptoms as additional predictors of health problems in high-risk children. *J Pediatr*, 146(3):349-54
- Grassi-Oliveira R, Ashy M, Stein LM. (2008) Psychobiology of childhood maltreatment: effects of allostatic load? *Rev Bras Psiquiatr.*, 30(1):60-8.
- Greaves-Lord, K., Ferdinand, R.F., Oldehinkel, A.J., Sondeijker, F.E., Ormel, J., Verhulst, F.C., (2007). Higher cortisol awakening response in young adolescents with persistent anxiety problems. *Acta Psychiatr. Scand.* 116, 137—144.
- Green, J., & Goldwyn, R. (2002). Annotation: Attachment disorganisation and psychopathology: New findings in attachment research and their potential implications for developmental psychopathology in childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(7), 835-846.
- Green BL, Korol M, Grace MC, Vary MG, Leonard AC, Gleser GC, Smitson-Cohen S (1991) Children and disaster: age, gender, and parental effects on PTSD symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 30:945–951
- Greenwald, R. (1999). Lifetime Incidence of Traumatic Events - Parent Form (LITE-P), *Sidran Foundation* (pp. 1). USA / Brookline.
- Greenwald, R. (2000). Parent Report of Post-traumatic Symptoms (PROPS). Lutherville, MD: Sidran.
- Greenwald, R., & Rubin, A. (1999a). Assessment of Posttraumatic Symptoms in Children: Development and
- Grossmann, K. E., Grossmann, K., Winter, M., & Zimmermann, P. (2002). Attachment relationships and appraisal of partnership: From early experience of sensitive support to later relationship representation. In L. Pulkkinen & A. Caspi (Eds.), *Paths to successful development* 73-105. Cambridge: Cambridge University Press
- Gunnar, M. R., Morison, S. J., Christolm, K., & Schuder, M. (2001). Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Development and Psychopathology*, 13(3), 611 - 628.
- Gunnar MR, Quevedo KM.(2008) Early care experiences and HPA axis regulation in children: a mechanism for later trauma vulnerability. *Prog Brain Res.*;167:137-49
- Gustafsson PE, Nilsson D, Svedin CG. (2008) Polytraumatization and psychological symptoms in children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 18:274–283
- Haberstick BC, Timberlake D, Hopfer CJ, Lessem JM, Ehringer MA, Hewitt JK. (2008) Genetic and environmental contributions to retrospectively reported DSM-IV childhood attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*, 2008 Jul;38(7):1057-66
- Halligan, S. L., J. Herbert, et al. (2004). Exposure to postnatal depression predicts elevated cortisol in adolescent offspring *Biol Psychiatry* 55(4): 376-381.
- Hart, J., M. Gunnar, et al. (1995). Salivary cortisol in maltreated children: Evidence of relations between neuroendocrine activity and social competence. *Development and Psychopathology* 7(01): 11-26.
- Hartman CA, Rhee SH, Willcutt EG, Pennington BF (2007). Modeling rater disagreement for ADHD: are parents or teachers biased? *J Abnorm Child Psychol.* 35:536–542
- Hastings PD, Fortier I, Utendale WT, Simard LR, Robaey P. (2009) Adrenocortical Functioning in Boys with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Examining Subtypes of ADHD and Associated Comorbid Conditions. *J Abnorm Child Psychol* 37:565–578
- Hatzinger M, Brand S, Perren S, von Wyl A, von Klitzing K, Holsboer-Trachsler E. (2007) Hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) activity in kindergarten children: importance of gender and associations with behavioral/emotional difficulties. *J Psychiatr Res.*, 41(10):861-70
- Hay DA, Bennett KS, Levy F, Sergeant J, Swanson J (2007). A twin study of attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions rated by the strengths and weaknesses of ADHD-symptoms and normal-behavior (SWAN) scale. *Biol Psychiatry* 61:700–705
- Heim C, Newport DJ, Wagner D. (2002) The role of early adverse experience and adulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress reactivity in women: a multiple regression analysis. *Depress Anxiety*;15:117-25.
- Hesse E, Main M. (2006) Frightened, threatening, and dissociative parental behavior in low-risk samples: description, discussion, and interpretations. *Dev Psychopathol.*, 18(2):309-43
- Hirshfeld-Becker, D.R., Biederman, J., Henin, A., Faraone, S.V., Micco, J.A., van Grondelle, A., Henry, B., Rosenbaum, J.F., (2007). Clinical outcomes of laboratory-observed preschool behavioral disinhibition at five-year follow-up. *Biol. Psychiatry* 62, 565—572.
- Hirvikoski T, Lindholm T, Nordenström A, Nordström AL, Lajic S. (2009) High self-perceived stress and many stressors, but normal diurnal cortisol rhythm, in adults with ADHD (attention-deficit/hyperactivity disorder). *Horm Behav.* Mar;55(3):418-24
- Holmes, J., Payton, A., Barrett, J. H., Hever, T., Fitzpatrick, H., Trumper, A. L., Harrington, R., McGuffin, P., Owen, M., Olier, W., Worthington, J., & Thapar, A. (2000). A family-based and case control association study of the dopamine D4 receptor gene and dopamine transporter gene in attention deficit hyperactivity disorder. *Molecular Psychiatry*, 5, 523-530.
- Hong HJ, Shin DW, Lee EH, Oh YH, Noh KS. (2003) Hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity in boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Yonsei Med J.*, 44(4):608-14.
- Hüther, G. (1996). The central adaptation syndrome: Psychosocial stress as a trigger for adaptive modifications of brain structure and brain function. *Progress in Neurobiology*, 48, 569 - 612.
- Hüther, G. (1998). Stress and the adaptive self-organization of neuronal connectivity during early childhood. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 16, 297-306.
- Hüther, G., Doering, S., Rüger, U., Rüther, E., & Schüssler, G. (1999). The stress-reaction process and the adaptive modification and reorganization of neuronal network. *Psychiatry Research*, 87, 83 - 95.
- Ilin Y, Richter-Levin G. (2009) Enriched environment experience overcomes learning deficits and depressive-like behavior induced by juvenile stress. *PLoS ONE.*, ;4(1):e4329
- Jacobvitz D; Hazen N; Curran M; Hitchens K. (2004) Observations of early triadic family interactions: boundary disturbances in

- the family predict symptoms of depression, anxiety, and attention-deficit/hyperactivity disorder in middle childhood. *Dev Psychopathol* Summer;16(3):577-92
- Jacobvitz D, Leon K, Hazen N. (2006) Does expectant mothers' unresolved trauma predict frightened/frightening maternal behavior? Risk and protective factors. *Dev Psychopathol.*, 18(2):363-79
- Jans T, Kreiker S, Warnke A. (2004) Multimodal treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children. *Nervenarzt.*79(7):791-800.
- Johnstone SJ, Clarke AR (2009) Dysfunctional response preparation and inhibition during a visual Go/Nogo task in children with two subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res.*,166(2-3):223-37
- Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. (2006) Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol*, 1;572(Pt 1):31-44
- Kariyawasam SH, Zaw F, Handley SL. (2002) Reduced salivary cortisol in children with comorbid Attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Neuro Endocrinol Lett.* Feb;23(1):45-8.
- Kariyawasam SH, Zaw F, Handley SL (2009) Reduced salivary cortisol in children with comorbid Attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder. *Neuro Endocrinol Lett.*,23(1):45-8.
- Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joober R., (2009) Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci*, 34(2):88-101
- Kidd T; Hamer M; Steptoe A. (2011) Examining the association between adult attachment style and cortisol responses to acute stress. *Psychoneuroendocrinology* 2011 Jul;36(6):771-9
- King JA, Barkley RA, Barrett S. (1998) Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and the Stress Response. *Biol Psychiatry* 73 , 44:72-74
- Kirschbaum, C., Read, G. F., & Hellhammer, D. H. (1992). *Assessment of hormones and drugs in saliva in biobehavioral research*. Seattle-Toronto-Bern-Göttingen: Hogrefe & Huber Publishers.
- Kirschbaum, C. (2001). Das Stresshormon Cortisol - Ein Bindeglied zwischen Psyche und Soma? *Jahrbuch der HHU 2001*. R. d. H.-H.-U. Düsseldorf and U.-P. D. D. h. c. G. Kaiser.
- Kirschbaum, C., K. M. Pirke, et al. (1993). The 'Trier Social Stress Test'--a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28(1-2): 76-81.
- Kissgen R, Krischer M, Kummetat V, Spiess R, Schleiffer R, Sevecke K. (2009) Attachment Representation in Mothers of Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychopathology.*, 27;42(3):201-208.
- Kroupina, M., Gunnar, M., Johnson, D. (1997). Report on salivary cortisol levels in a Russian baby home. Minneapolis, University of Minnesota
- Kudielka BM, Buske-Kirschbaum A, Hellhammer DH, Kirschbaum C. (2004) HPA axis responses to laboratory psychosocial stress in healthy elderly adults, younger adults, and children: impact of age and gender. *Psychoneuroendocrinology* ;29:83-98.
- Kudielka BM, Hellhammer DH, Wüst S. (2009). Why do we respond so differently? Reviewing determinants of human salivary cortisol responses to challenge. *Psychoneuroendocrinology*. Jan;34(1):2-18.
- Lackschewitz H, Hüther G, Kröner-Herwig B. (2009) Physiological and psychological stress responses in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Psychoneuroendocrinology*. Jun;33(5):612-24.
- Lakatos, K., Nemoda, Z., Toth, I., Ronai, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2002). Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor (DRD4) gene in attachment disorganization: Interaction of the exon III 48-bp repeat and the-521 C/T promoter polymorphisms. *Molecular Psychiatry*, 7(1), 27-31.
- Lakatos, K., Toth, I., Menoda, Z., Ney, K., Sasvari-Szelsky, M., & Gervai, J. (2002a). Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Molecular Psychiatry*, 5, 633-637.
- Lakatos, K., Toth, I., Nemoda, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2000b). Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Molecular Psychiatry*(5), 633-637.
- Lakatos K, Nemoda Z, Birkas E, Ronai Z, Kovacs E, Ney K, Toth I, Sasvari-Szekely M, Gervai J. (2003) Association of D4 dopamine receptor gene and serotonin transporter promoter polymorphisms with infants' response to novelty. *Mol Psychiatry*.8(1):90-7.
- Langley K, Turic D, Rice F, Holmans P, van den Bree MB, Craddock N, et al. (2008) Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 147:49-53.
- Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, Thapar A.(2007) Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry*. Jun 20;7:26
- Laucht M, Skowronek MH, Becker K, Schmidt MH, Esser G, Schulze TG, et al. (2007) Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample. *Archives of General Psychiatry* , 64:585-590.
- Lesesne, C., Visser, S., & White, C. P. (2003). Attention-deficit/hyperactivity disorder in school-aged children: Association with maternal mental health and use of health care resources. *Pediatrics*, 111(3), 1232-1237.
- Lesch KP., Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) . (2008), *In Lang F* (ed) *Encyclopedia of molecular mechanisms of disease*. Springer, Heidelberg New York (im Druck)
- Levy, F., & Hay, D. A. (2001). *Attention, genes and ADHD*. Philadelphia: Brunner-Routledge: Taylor & Francis, Inc.
- Linnet, K. M., Dalsgaard, S., Obel, C., Wisborg, K., Brink Henriksen, T., Rodriguez, A., Kotimaa, A., Moilanen, I., Thomsen, P. H., Olsen, J., & Jarvelin, M. R. (2003). Maternal lifestyle factors in pregnancy, risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: Review of the current evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 160, 1028-1040.
- Linnet KM, Wisborg K, Obel C, Secher NJ, Thomsen PH, Agerbo E, Henriksen TB (2005) Smoking during pregnancy and the risk for hyperkinetic disorder in offspring. *Pediatrics* 116:462-467
- Lorber MF, Egeland B.(2009) Infancy parenting and externalizing psychopathology from childhood through adulthood:

- developmental trends. *Dev Psychol.* Jul;45(4):909-12
- Luijk MP, Saridjan N, Tharner A, van Ijzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ, Jaddoe VW, Hofman A, Verhulst FC, Tiemeier H. (2010) Attachment, depression, and cortisol: Deviant patterns in insecure-resistant and disorganized infants. *Dev Psychobiol.* Jul;52(5):441-52.
- Lyons-Ruth, K., & Block, D. (1996). The disturbed caregiving system: Relations among childhood trauma, maternal caregiving, and infant affect and attachment. *Infant Mental Health Journal*, 17(3), 257-275.
- Lyons-Ruth, K., & Jacobvitz, D. (1999). Attachment disorganization: Unresolved loss, relational violence, and lapses in behavioral and attentional strategies. In J. Cassidy & P. R. Shaver (Eds.), *Handbook of attachment. Theory, research and clinical applications* (pp. 520-554). New York, London: Guilford.
- Ma, L., Y. H. Chen, et al. (2011). The function of hypothalamus-pituitary-adrenal axis in children with ADHD. *Brain Res* 1368: 159-162.
- Madigan S, Bakermans-Kranenburg MJ, Van Ijzendoorn MH, Moran G, Pederson DR, Benoit D. (2006) Unresolved states of mind, anomalous parental behavior, and disorganized attachment: a review and meta-analysis of a transmission gap. *Attach Hum Dev.*, 8(2):89-111
- Maldonado EF, Trianes MV, Cortés A, Moreno E, Escobar M. (2009) Salivary cortisol response to a psychosocial stressor on children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: differences between diagnostic subtypes. *Span J Psychol.* 2009 Nov;12(2):707-14.
- Martin N, Scourfield J, McGuffin P. (2002) Observer Effects and heritability of childhood attention –deficit HD Symptoms. *British Journal of Psychiatry*, 180, 260-265
- Marvin, R. S., & Stewart, R. B. (1990). A family systems framework for the study of attachment. In M. T. Greenberg & D. Cicchetti & E. M. Cummings (Eds.), *Attachment in the preschool years* (pp. 51-86). Chicago: The University of Chicago Press.
- Mash, E. J., & Barkley, R. (2000). *Child Psychopathology* (2nd ed.). New York: The Guilford Press.
- Mason, J. W., Giller, E. I., Kosten, T. R., Ostroff, R. B., & Podd, L. (1986). Urinary free cortisol levels in posttraumatic stress disorder patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174, 145-149
- McGowan, PO, Sasaki, A, D'Alessio, AC, Dymov, S, Labonte, B, Szyf, MTurecky, G, Meaney, M. (2009) Epigenetic regulation of glucocorticoidrezeptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, Vol 12, Issue , p342-348.
- Meaney MJ (2010): Epigenetics and the biological definition of gene environment interactions. *Child Dev* 81:41–79
- Meaney, M. J., Aitken, D. H., Bhatnagar, S., Bodnoff, S. R., Mitchell, J. B., & Sarrieau, A. (1990). Neonatal handling and the development of the adrenocortical response to stress. In N. Gunzenhauser (Ed.), *Advances in touch: New implications in human development* (Vol. Summary Publications in the Johnson & Johnson Pediatric Round Table Series, 11-23). Skillman, NJ: Johnson & Johnson Consumer Products.
- Mill J, Caspi A, Williams BS et al. (2006.) Prediction of heterogeneity in intelligence and adult prognosis by genetic polymorphisms in the dopamine system among children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from 2 birth cohorts. *Arch Gen Psychiatry* 63: 462–469
- Modesto-Lowe V, Danforth JS, Brooks D. (2008) ADHD: does parenting style matter? *Clin Pediatr (Phila.)*, 47(9):865-72.
- Moffitt TE, Caspi A, Rutter M. (2005) Strategy for investigating interactions between measured genes and measured environments. *Archives of General Psychiatry*, 62:473–481
- Moss, E., Parent, S., Gosselin, C., Rousseau, D., & St-Laurent, D. (1996). Attachment and teacher-reported behavior problems during the preschool and early school-age period. *Development and Psychopathology*, 8, 511-526.
- Moss, E., Rousseau, D. R., Parent, S., St-Laurent, D., & Saintonge, J. (1998). Correlates of attachment at school age: Maternal reported stress, mother-child interaction, and behavior problems. *Child Development*(69), 1390-1405.
- Moss, E., St-Laurent, D., & Parent, S. (1999). Disorganized attachment and developmental risk at school age. In J. Solomon & C. George (Eds.), *Attachment Disorganization* (pp. 160-188). New York, London: Guilford Press.
- Muller DJ, Mandelli L, Serretti A, Deyoung CG, De Luca V, Sicard T, et al. (2008) Serotonin transporter gene and adverse life events in adult ADHD. *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*, Epub ahead of print, Jan 23, 2008
- Mueller A, Brocke B, Fries E, Lesch KP, Kirschbaum C. (2010) The role of the serotonin transporter polymorphism for the endocrine stress response in newborns. *Psychoneuroendocrinology*. Feb;35(2):289-96
- Neale BM, Lasky-Su J, Anney R, Franke B, Zhou K, Maller JB, Vasquez AA et al., (2008) Genome-wide association scan of attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 5;147B(8):1337-44
- Neuman RJ, Lobos E, Reich W, Henderson CA, Sun LW, Todd RD. (2007) Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biological Psychiatry*, 61:1320–1328.
- Nilsson D, Gustafsson PE, Svedin CG. (2010) Self-reported potentially traumatic life events and symptoms of post-traumatic stress and dissociation. *Nord J Psychiatry*, 64:19–26.
- Obel C, Olsen J, Henriksen TB, Rodriguez A, Järvelin MR, Moilanen I, Parner E, Linnet KM, Taanila A, Ebeling H, Heiervang E, Gissler M. (2011). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for hyperkinetic disorder?--Findings from a sibling design. *Int J Epidemiol.* Apr;40(2):338-45
- Oberlander TF, Weinberg J, Papsdorf M, Grunau R, Misri S, Devlin AM. (2008) Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics* 3: 97–106.
- O'Connor, T. G., Croft, C., & Steele, H. (2000). The contributions of behavioural genetic studies to attachment theory. *Attachment & Human Development*, 2(1), 107-122.
- O'Connor, T. G., Heron, J., Golding, J., Beveridge, M., & Glover, V. (2002). Maternal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. *British Journal of Psychiatry*(180), 502-508.
- O'Connor TG, Ben-Shlomo Y, Heron J, Golding J, Adams D, Glover V. (2005) Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiatry*; 58: 211–217.

- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Beveridge M, Glover V. (2002) Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Br J Psychiatry*; 180: 502–508.
- O'Connor TG, Heron J, Golding J, Glover V. (2003) Maternal antenatal anxiety and behavioural/ emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry*; 44: 1025–1036.
- O'Donnell K, O'Connor TG, Glover V. (2010) Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci*, 31(4):285-92.
- O'Donnell K, O'Connor TG, Glover V. (2009) Prenatal stress and neurodevelopment of the child: focus on the HPA axis and role of the placenta. *Dev Neurosci*, 31(4):285-92
- Ogdie, M. N., Bakker, S. C., Fisher, S. E., Francks, C., Yang, M.H., Cantor, R. M., Loo, S. K., van der Meulen, E., Pearson, P., Buitelaar, J., Monaco, A., Nelson, S. F., Sinke, R. J. & Smalley, S. L. (2006). Pooled genome-wide linkage data on 424 ADHD ASPs suggests genetic heterogeneity and a common risk locus at 5p13. *Molecular Psychiatry*, 11, (1). 5-8.
- Oskis A; Loveday C; Hucklebridge F; Thorn L; Clow A (2011) Anxious attachment style and salivary cortisol dysregulation in healthy female children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* Feb;52(2):111-8
- Osofsky JD (1995) The effects of exposure to violence on young children. *Am Psychol* 50:782–788
- Ouyang L, Fang X, Mercy J, Perou R, Grosse SD. (2008) Attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and child maltreatment: a population-based study. *J Pediatr.*, 153(6):851-6.
- Oppenheim, D. & Koren-Karie, N. (2002). Mothers' insightfulness regarding their children's worlds: The capacity underlying secure child-mother relationship. *Infant Mental Health*, 23, 593-605.
- Pederson DR, Gleason KE, Moran G, Bento S. (1998) Maternal attachment representations, maternal sensitivity, and the infant-mother attachment relationship. *Dev Psychol*, 34(5):925-33
- Pervanidou P. (2008) Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence. *J Neuroendocrinol.* May;20(5):632-8.
- Pinto C, Turton P, Hughes P, White S, Gillberg C. (2006) ADHD and infant disorganized attachment: a prospective study of children next-born after stillbirth. *J Atten Disord.*, 10(1):83-91
- Polanczyk, G., Silva de Lima, M., Horta, L., Biederman, J., Rohde, L.A. (2007) The Worldwide Prevalence of ADHD: A Systematic Review and Meta-regression Analysis. *Am J Psychiatry*, 164, 942-948.
- Popma, A., Doreleijers, T.A., Jansen, L.M., Van Goozen, S.H., van Engeland, H., Vermeiren, R., (2007). The diurnal cortisol cycle in delinquent male adolescents and normal controls. *Neuropsychopharmacology* 32, 1622—1628.
- Pressmann LH, Loo SK, Carpenter EM, Asarnow JR, Lynn D, McCracken JT, McGough JJ, Lubke GH, Yang MH, Smalley SL. (2006) Relationship of Family Environment and Parental Psychiatric Diagnosis to Impairment in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:3
- Propper C, Willoughby M, Halpern CT, Carbone MA, Cox M. (2007). Parenting quality, DRD4, and the prediction of externalizing and internalizing behaviors in early childhood. *Dev Psychobiol.* 49(6):619-32
- Pruessner JC, Kirschbaum C, Meinlschmid G, Hellhammer DH (2003). Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 916 – 931
- Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.*, 61(26):2539-49
- Radtke KM, Ruf M, Gunter HM, Dohrmann K, Schauer M, Meyer A, Elbert T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry* 1, e21;
- Randazzo WT, Dockray S, Susman EJ. (2008) The stress response in adolescents with inattentive type ADHD symptoms. *Child Psychiatry Hum Dev.* Mar;39(1):27-38.
- Ray GT, Croen LA, Habel LA. (2009) Mothers of children diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder: health conditions and medical care utilization in periods before and after birth of the child. *Med Care*, 47(1):105-14
- Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C, et al. (2007a) A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Research* (2007a) 158:123–131
- Retz-Junginger, P., Sobanski, E., Alm, B., Retz, W. und Rösler, M. (2008). Age and gender aspects of attention-deficit hyperactivity disorder. *Nervenarzt*, 79(7):809-19.
- Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Stieglitz RD, Georg T, Supprian T, Wender PH, Rösler M. (2003). Reliability and validity of the Wender-Utah-Rating-Scale short form. Retrospective assessment of symptoms for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nervenarzt.*, 74(11):987-93.
- Rodriguez A, Bohlin G. (2005) Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry.*, 46(3):246-54
- Rodriguez A, Olsen J, Kotimaa AJ, Kaakinen M, Moilanen I, Henriksen TB, Linnet KM, Miettunen J, Obel C, Taanila A, Ebeling H, Järvelin MR. (2009) Is prenatal alcohol exposure related to inattention and hyperactivity symptoms in children? Disentangling the effects of social adversity. *J Child Psychol Psychiatry.* Sep;50(9):1073-83
- Romanos M, Schwenck C, Walitza S. (2008) Diagnosis of attention-deficit hyperactivity disorder in childhood and adolescence. *Nervenarzt*, 79(7):782-90
- Runyon MK, Deblinger E, Ryan EE, Thakkar-Kolar R (2004) An overview of child physical abuse: developing an integrated parent-child cognitivebehavioral treatment approach. *Trauma Violence Abuse* 5:65–85
- Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Groothues, C., Kreppner, J., Keaveney, L., Lord, C., & O'Connor, T. G. (1999). Quasi-autistic patterns following severe early global privation. English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(4), 537-549.
- Rutter, M., Andresen-Wood, L., Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Groothues, C., & Kreppner, J. (1999). Quasi-autistic

- patterns following severe early global privation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(No. 4), 537 - 549.
- Rutter, M. L., Kreppner, J. M., O'Connor, T. G., & English and Romanian Adoptees (ERA) Study Team. (2001). Specificity and heterogeneity in children's responses to profound institutional privation. *British Journal of Psychiatry*, 179, 97-103.
- Rutter, M.L., (2006) Genes and behavior: Nature-nurture interplay explained; Malden, MA : Blackwell
- Sarkar P, Bergman K, O'Connor TG, Glover V (2008) Maternal antenatal anxiety and amniotic fluid cortisol and testosterone: possible implications for foetal programming. *J Neuroendocrinol.* Apr;20(4):489-96
- Sandberg, S. (1996). Hyperkinetic or attention deficit disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 169, 10-17.
- Santa Ana EJ, Saladin ME, Back SE, Waldrop AE, Spratt EG, McRae AL, LaRowe SD, Timmerman MA, Upadhyaya H, Brady KT. (2006) PTSD and the HPA axis: differences in response to the cold pressor task among individuals with child vs. adult trauma. *Psychoneuroendocrinology*. May;31(4):501-9
- Schanberg, S., & Field, T. (1987). Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Development*(58), 1431-1447.
- Schieche M, Spangler G. (2005) Individual differences in biobehavioral organization during problem-solving in toddlers: the influence of maternal behavior, infant-mother attachment, and behavioral inhibition on the attachment-exploration balance. *Dev Psychobiol.* May;46(4):293-306.
- Schlack, R., Hölling, H., Kurth, B.M., Huss, M.(2009) The prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) among children and adolescents in Germany. Initial results from the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 50(5-6):827-35
- Schmidt LA, Fox NA, Hamer DH. Evidence for a gene-gene interaction in predicting children's behavior problems: association of serotonin transporter short and dopamine receptor D4 long genotypes with internalizing and externalizing behaviors in typically developing 7-year-olds. *Dev Psychopathol.* 19(4):1105-16.
- Schmitz M, Denardin D, Laufer ST, Pianca T, Hutz MH, Faraone S, Rohde LA (2006) Smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder, predominantly inattentive type: a case-control study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45:1338-1345
- Schore, A. N. (2001a). The Effects of early relational trauma on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health Journal*, 22(No. 1 - 2), 201 - 269.
- Schore, A. N. (2001b). Effects of secure attachment relationship on right brain development, affect regulation, and infant mental health. *Infant Mental Health Journal*, 22(Nr. 1 - 2), 7 - 66.
- Shin DW, Lee SH. (2007) Blunted hypothalamo-pituitary-adrenal axis reactivity is associated with the poor intelligence performance in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropediatrics.*, 38(6):298-303
- Simon V, Czobor P, Bálint S, Mészáros A, Bitter I. (2009). Prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*. 194(3):204-11
- Smalley, S. L., McGough, J. J., Del'Homme, M., NewDelman, J., Gordon, E., Kim, T., Liu, A. & McCracken, J. T. (2000). Familial clustering of symptoms and disruptive behaviors in multiplex families with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, (9). 1135-1143.
- Smeekens S, Riksen-Walraven JM, Van Bakel HJ, de Weerth C. (2010) Five-year-olds' cortisol reactions to an attachment story completion task. *Psychoneuroendocrinology*. July;35(6):858-65
- Smidt, J., Heiser, P., Dempfle, A., Konrad, K., Hemminger, A., Kathöfer, A., Halbach, A., Strub, J., Grabarkiewicz, J., Kiefl, H., Linder, M., Knölker, U., Warnke, A., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., & Hebebrand, J. (2003). Formalgenetische Befunde zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie*, 366-377.
- Smith, A. K., E. Mick, et al. (2009). Advances in genetic studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 11(2): 143-148.
- Snoek, H., S. H. Van Goozen, et al. (2004). Stress responsivity in children with externalizing behavior disorders. *Dev Psychopathol* 16(2): 389-406.
- Solomon J, George C. (1999) The development of attachment in separated and divorced families. Effects of overnight visitation, parent and couple variables. *Attach Hum Dev*, 1(1):2-33.
- Spangler, G. (2001). Die Psychobiologie der Bindung: Ebenen der Bindungsorganisation (pp. 157-177): Psychosozial-Verlag, Gießen.
- Spangler, G., & Grossmann, K. (1999). Individual and physiological correlates of attachment disorganization in infancy. In J. Solomon & C. George (Eds.), *Attachment Disorganization*. (pp. 95-124). New York, London: Guilford Press.
- Spangler, G., & Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses of infants to the strange situation: The differential function of emotional expression. *International Journal of Behavioral Development*, 22(4), 681-706.
- Spitzer, M. (2000). Das hast Du von der Mutter - aber nicht geerbt. Nichtgenetische Weitergabe von Charaktereigenschaften über mehrere Generationen im Tierexperiment. *Nervenheilkunde*, 19(1), 48-87.
- Sprich, S., Biederman, J., Crawford, M. H., Mundy, E., & Faraone, S. V. (2000). Adoptive and biological families of children with ADHD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 1432-1437.
- Stevens SE, Sonuga-Barke EJ, Kreppner JM, Beckett C, Castle J, Colvert E, Groothues C, Hawkins A, Rutter M.(2008) Inattention/overactivity following early severe institutional deprivation: presentation and associations in early adolescence. *J Abnorm Child Psychol.*, 36(3):385-98
- Stoddard FJ, Saxe G (2001) Ten-year research review of physical injuries. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40:1128-1145
- Swanson JM, Kinsbourne M, Nigg J, Lanphear B, Stefanatos GA, Volkow N, Taylor E, Casey BJ, Castellanos FX, Wadhwani PD. (2007) Etiologic subtypes of attention-deficit/hyperactivity disorder: brain imaging, molecular genetic and environmental factors and the dopamine hypothesis. *Neuropsychol Rev*, 17(1):39-59.
- Takahashi, T., Ikeda, K., Ishikawa, M., Tsukasaki, T., Nakama, D., Tanida, S., & Kameda, T. (2004). Social stress-induced cortisol elevation acutely impairs social memory in humans. *Neuroscience Letters*, 363, 125-130

- Talge NM, Neal C., Glover V., (2007). Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 48:3/4, 245–261
- Tarullo, A.R., Gunnar, M.R. (2006). Child maltreatment and the developing HPA axis. *Horm. Behav.* 50, 632-639.
- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. (2010). Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Atten Defic Hyperact Disord.* 2(4):267-89
- Thapar A, Langley K, Owen MJ, O'Donovan MC., (2007) Advances in genetic findings on attention deficit hyperactivity disorder. *Psychol Med*, 37(12):1681-92
- Teicher MH, Tomoda A, Andersen SL. (2006) Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: are results from human and animal studies comparable? *Ann N Y Acad Sci.*, 1071:313-23
- Toernhage CJ (2009) Salivary Cortisol for Assessment of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Function. *Neuroimmunomodulation* ;16:284–289
- Tyrka AR, Price LH, Gelernter J, Schepker C, Anderson GM, Carpenter LL.(2009) Interaction of childhood maltreatment with the corticotropin-releasing hormone receptor gene: effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity. *Biol Psychiatry*, Oct 1;66(7):681-5.
- Van der Kolk, B. (1997). Traumatic Antecedents Questionnaire (TAQ) (pp. 7). Brookline: Trauma Center.
- Van IJzendoorn, M. H., Schuengel, C., & Bakermans-Kranenburg, M. J. (1999). Disorganized attachment in early childhood: Meta-analysis of precursors, concomitants and sequelae. *Development and Psychopathology*(11), 225-249.
- Van IJzendoorn MH. (1995) Adult attachment representations, parental responsiveness, and infant attachment: a meta-analysis on the predictive validity of the Adult Attachment Interview. *Psychol Bull.* 1995 May;117(3):387-403.
- Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ. (2006) DRD4 7-repeat polymorphism moderates the association between maternal unresolved loss or trauma and infant disorganization. *Attach Hum Dev.*, 8(4):291-307
- Van IJzendoorn M.H., Caspers K., Bakermans-Kranenburg M.J., Beach S.R.H., Philibert R. (2010) Methylation Matters: Interaction Between Methylation Density and Serotonin Transporter Genotype Predicts Unresolved Loss or Trauma. *Biol Psychiatry* 68:405–407
- Van Voorhees E, Scarpa A. (2004) The effects of child maltreatment on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Trauma Violence Abuse.*, 5(4):333-52
- Van West, D., Claes, S., Sulon, J., Deboutte, D., (2008). Hypothalamic—pituitary—adrenal reactivity in prepubertal children with social phobia. *J. Affect. Disord.* 111, 281—290.
- Van West D, Claes S, Deboutte D. (2009). Differences in hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning among children with ADHD predominantly inattentive and combined types. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Mar 18. [Epub ahead of print]
- Veenema AH (2009) Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: What can we learn from animal models? *Front Neuroendocrinol.* 2009 Mar 31. [Epub ahead of print]
- Umlauf, D, Goto, Y and Feil, R. (2004) Site-specific analysis of histone methylation and acetylation, *Methods Mol. Biol.* 287 (2004), pp. 99–120.
- Wallis D, Russell HF, Muenke M., (2008) Review: Genetics of attention deficit/hyperactivity disorder., *J Pediatr Psychol.* 2008 Nov-Dec;33(10):1085-99
- Wang LJ, Huang YS, Hsiao CC, Chiang JL, Wu CC, Shang ZY, Chen CK. (2011) Salivary dehydroepiandrosterone, but not cortisol, is associated with attention deficit hyperactivity disorder. *World Journal of Biological Psychiatry*, March , Vol. 12, No. 2 , Pages 99-109
- Weaver, IC, Cervoni, N, Champagne, FA, D'Alessio, AC, Sharma, S, Seckl, JR, Dymov, S, Szyf, M. and Meaney, MJ. (2004) Epigenetic programming by maternal behavior, *Nat. Neurosci.* 7, pp. 847–854.
- Weaver, IC, Champagne, FA, Brown, SA, Dymov, S, Sharma, S, Meaney, MJ. and Szyf, M. (2005) Reversal of maternal programming of stress responses in adult offspring through methyl supplementation: altering epigenetic marking later in life, *J. Neurosci.* 25, pp. 11045–11054.
- Weaver, IC, Meaney, MJ. and Szyf, M. (2006) Maternal care effects on the hippocampal transcriptome and anxiety-mediated behaviors in the offspring that are reversible in adulthood, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, pp. 3480–3485.
- Weaver IC. (2009) Epigenetic effects of glucocorticoids. *Semin Fetal Neonatal Med.*, 14(3):143-50.
- Wehmeier PM, Schacht A, Rothenberger A. (2009) Change in the direct cost of treatment for children and adolescents with hyperkinetic disorder in Germany over a period of four years. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 28;3(1):3
- White, B. P., S. E. Mulligan (2005). Behavioral and physiologic response measures of occupational task performance: a preliminary comparison between typical children and children with attention disorder. *Am J Occup Ther* 59(4): 426-436.
- Willcutt, E. G., Pennington, B. F., & DeFries, J. C. (2000). Etiology of inattention and hyperactivity/impulsivity in a community sample of twins with learning difficulties. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 28, 149-159.
- Wismar Fries AB, Shirtcliff EA, Pollak SD (2008) Neuroendocrine Dysregulation Following Early Social Deprivation in Children. *Dev Psychobiol* 50: 588–599, 2008
- Woerner, W., Becker, A., Friedrich, C., Klasen, H., Goodman, R., & Rothenberger, A. (2002). Normierung und Evaluation der deutschen Elternversion des Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): Ergebnisse einer repräsentativen Felderhebung. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*, 30(2), 105 - 112.
- Wuest S, Wolf J, Hellhammer DH, Federenko I, Schommer N, Kirschbaum C. (2000) The cortisol awakening response – normal values and confound. *Noise Health*; 7: 79–88.
- Yang SJ, Shin DW, Noh KS, Stein MA. (2007) Cortisol is inversely correlated with aggression for those boys with attention deficit hyperactivity disorder who retain their reactivity to stress. *Psychiatry Res.* Sep 30;153(1):55-60
- Yehuda, R., Halligan, S. L., & Grossman, R. (2001). Childhood trauma and risk for PTSD: Relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD and cortisol excretion. *Developmental Psychopathology*, 13, 733-753.
- Yehuda R. (2002) Hypothalamic–pituitary–adrenal alterations in PTSD: Are they relevant to understanding cortisol alterations in cancer? *Brain, Behavior, and Immunity* 17 (2003) S73–S83

Yehuda R, Teicher MH, Seckl JR, Grossman RA, Morris A, Bierer LM. (2007) Parental posttraumatic stress disorder as a vulnerability factor for low cortisol trait in offspring of holocaust survivors. *Arch Gen Psychiatry*. Sep;64(9):1040-8.

Yehuda R, Bierer LM. (2008) Transgenerational transmission of cortisol and PTSD risk. *Prog Brain Res*. 2008;167:121-35.

Zhou K, Dempfle A, Arcos-Burgos M, Bakker SC, Banaschewski T, Biederman J et al., (2009) *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. c 5;147B(8):1392-8.

10 Verzeichnis der Abkürzungen

ADHS = Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung

HPA-Achse = Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse - nach der angloamerikanischen Terminologie als Hypothalamic-Pituitary-Adrenal-Axis bezeichnet

KIGGS = Kinder- und Jugendgesundheitssurvey

ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision

HKS = Hyperkinetische Störungen

DSM-IV = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, vierte Auflage

MTA Studie = Multimodal Treatment Study of Children with ADHD

DRD4 = Dopaminrezeptor-4

DRD4*7R = 7 repeat Allel des DRD4

DRD5 = Dopaminrezeptor-5

DAT1 = Dopamintransporter-1

DBH = Dopamin-Beta-Hydroxylase

HTR1B = Serotoninrezeptor-1b

5-HTT = Serotonintransporter

SNAP25 = Synaptosomal-associated-Protein-25

GxU Interaktion = Gen-Umwelt-Interaktion

CRH = Corticotropin-Releasing Hormone

ACTH = Adrenocorticotrope Hormone

CAR = Cortisol Arousal Reaction

PTBS = Posttraumatische Belastungsstörung

GR = Glukokortikoid

CRHR = Corticotropin Releasing Hormone Receptor

BIS = Behavior Inhibition System

BAS = Behavior Activation System

SVS = Sozialverhaltensstörung

ODD = Oppositional Defiant Disorder

TSST = Trier Social Stressor Test

CD = Conduct Disorder

EE = Expressed Emotions

RD = relative Differenz

AUC = Area Under the Curve

CMMS = Columbia Mental Maturity Scale
K-ABC = Kaufman-Assessment Battery for Children
FBB-HKS = Fremdbeurteilungsbogen für hyperkinetische Störungen
CBCL = Child Behavior Checklist
SDQ = Strengths and Difficulties Questionnaire
GEV = Geschichten-Ergänzungs-Verfahren
AAP = Adult Attachment Projective Picture Test
LITE-P = Lifetime Incidence of Traumatic Events - Parent Form
PT = Polytrauma
IPE = Interpersonal Events
nIPE = non Interpersonal Events
PROPS = Elternfragebogen für posttraumatische Belastungen bei Kindern
WHO = World Health Organisation
TBGB = Testbatterie für geistig Behinderte
CGI = Care Giving Interview
MZP = Messzeitpunkt

11 Danksagungen

Zuerst möchte ich meinem Ehemann und meinen Kindern für ihre unglaubliche Geduld und Unterstützung danken, ohne die ich dieses Projekt hätte nicht durchführen können. Sie haben mich auch in schwierigen Phasen ermutigt, was mir sehr viel bedeutet hat.

Ich danke meinem Doktorvater für die stetige Ermutigung und die Zeit, die er mit mir zusammen in diese Studie investiert hat. Seine professionelle und verständnisvolle Art hat mich über fünf Jahre hinweg begleitet.

Weiter danke ich Dr. Martin Bidlingmaier für die vielen Ratschläge und fachliche Begleitung im endokrinologischen Bereich.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Patienten, gesunden Kindern und ihren Eltern bedanken, die an der Studie teilgenommen haben. Mein Dank gilt auch den Schulen und Kindergärten, in deren Räumen ich die Untersuchungen teilweise durchführen durfte.

Für die finanzielle Unterstützung des Promotionsvorhabens bedanke ich mich bei der Studienstiftung des deutschen Volkes.